

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Trisomia 21 : Citogenética, clínica y epidemiología**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María de los Ángeles Ibáñez Olías**

**Madrid, 2015**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Biología Celular



λ 24844676

## TRISOMIA 21: CITOGENETICA, CLINICA Y EPIDEMIOLOGIA

María de los Angeles Ibáñez Olías

Madrid, 1990

TP  
1990  
020

Colección Tesis Doctorales. N.º 20/90

6 15 10 06 49

© María de los Angeles Ibáñez Olías

Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria  
Madrid, 1990  
Ricoh 3700  
Depósito Legal: M-1165-1990

**MARIA DE LOS ANGELES IBÁÑEZ OLÍAS**

**TRISOMIA 21: CITOGENÉTICA, CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA.**

**TESIS DOCTORAL**

**DIRECTOR: PROF. DR. D. LUIS ZAMORANO SANABRA**

**Catedrático de Histología**

**CODIRECTOR: PROF. DR. D. ANDRÉS SÁNCHEZ CÁSCOS**

**Adjunto de Genética Médica**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR**

**AÑO 1989**





UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE HISTOLOGIA  
CATEDRATICO DR D JESUS BOYA VEGUE

D. LUIS ZAMORANO SANABRA, CATEDRATICO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA GENERAL.

CERTIFICA: Que la presente Tesis Doctoral sobre: "TRISOMIA 21: CITOGENETICA, CLINICA Y EPIDEMIOLOGIA", ha sido realizada bajo mi -  
dirección y como Coodirector el Dr. D. Andrés Sánchez Cascos, por  
D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> de los Angeles Ibáñez Olías, y reúne las condiciones necesari-  
as para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugia.

Y para que conste, firmamos el presente certificado en Madrid, a  
seis de febrero de mil novecientos ochenta y nueve.

EL DIRECTOR DE LA TESIS

EL COODIRECTOR

Fdo. Prof. Dr. D. Luis Zamorano Sanabra.

Fdo. Prof. Dr. D. Andrés Sánchez Cascos.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE HISTOLOGIA  
CATEDRATICO DR D JESUS BOYA VEGUE

D. JESUS BOYA VEGUE, CATEDRATICO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA GENERAL Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: que D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> de los Angeles Ibáñez Ollas, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado en este Departamento la presente Tesis para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal.

Y para que conste, a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid a siete de Febrero de mil novecientos ochenta y nueve.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

Fdo. Prof. Dr. D. Jesús Boya Vegue.

---

**DEDICATORIA**



**A Jose**  
**A María y Pablo**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta memoria, que se presenta para optar al Grado de Doctor, ha sido posible llevarla a buen fin gracias a la ayuda y colaboración de un buen número de personas. De todas ellas he aprendido y han alentado mi trabajo a lo largo de estos años. No quisiera que al manifestar mi agradecimiento quede en el olvido ninguna de ellas.

Dr. D. LUIS ZAMORANO SANABRA. Dpto. de Biología Celular. Facultad de Medicina. U.C. Madrid.

Dr. D. ANDRES SANCHEZ CASCOS. Dpto. de Genética. Fundación Jiménez Díaz. Facultad de Medicina. U.A. Madrid.

Dr. D. JOSE LUIS GARCIA RAMIREZ. Servicios Médicos. C.I. Madrid.

Dra. Dña. CARMEN RAMOS CORRALES. Dpto. de Genética. Fundación Jiménez Díaz. F.M.U.A. Madrid.

Dra. Dña. CARMEN AYUSO GARCIA. Dpto. de Genética. Fundación Jiménez Díaz. F.M.U.A. Madrid.

Dr. D. JAVIER BENITEZ ORTIZ. Dpto. de Genética. Fundación Jiménez Díaz. F.M.U.A. Madrid.

Dr. D. JOSE ANTONIO ABRISQUETA ZARRABE. Unidad Estructural de Investigación de Genética Humana. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.

Dr. D. JOAQUIN FERNANDEZ TORAL. Servicio de Pediatría. C.S. Ntra. Sra. de Covadonga. Oviedo.

Dr. D. JESUS BOYA VEGUE. Dpto. de Biología Celular. F.M.U.C. Madrid.

Dr. D. JAVIER PUERTAS FONOLLA. Dpto. de Ciencias Morfológicas. F.M.U.C. Madrid.

Dr. D. JACOBO LOPEZ DE REGO MARTINEZ. Dpto. de Biología Celular. F.M.U.C. Madrid.

Dra. Dña. REYES FLORES HERRAEZ. Dpto. de Biología Celular. F.M.U.C. Madrid.

D. EDUARDO LEZCANO MATEO. Centro de Proceso de Datos. U.C. Madrid.

Dra. Dña. PILAR ZULOAGA ARIAS. Dpto. de Bioestadística e I.O. Facultad de Medicina. U.C. Madrid.

Dña. MANUELA GANDIA RODRIGUEZ, cuya ayuda y colaboración ha ido más allá de la elaboración del manuscrito.

Dña. CARMEN GACITUAGA ANDUEZA, por su ayuda técnica.



## **INDICE GENERAL**

DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTOS	III
INDICE GENERAL	V
INTRODUCCION	1
1.1. DATOS HISTORICOS.	3
1.2. ANEUPLOIDIA	6
1.2.1. INCIDENCIA DEL SINDROME DE DOWN.	6
1.2.1.1. RECIEN MACIDOS VIVOS.	6
1.2.1.2. ABORTOS ESPONTANEOS Y MORTINATOS.	8
1.2.1.3. DIAGNOSTICO PRENATAL.	13
1.2.2. PREVALENCIA.	14
1.3. ORIGEN DE LA TRISOMIA.	16
1.3.1. ORIGEN DE LA TRISOMIA PRIMARIA.	16
1.3.1.1. ORIGEN PARENTAL DE LA TRISOMIA.	18
1.3.2. ORIGEN DE LAS TRISOMIAS EN MOSAICO.	19
1.3.3. ORIGEN DE LAS TRISOMIAS POR TRANSLOCACION ROBERTSONIANA.	19
1.4. ESTRUCTURA DEL CROMOSOMA 21.	21
1.4.1. SEGMENTO IMPLICADO EN LA APARICION DEL SINDROME DE DOWN.	23
1.4.2. MAPA GENICO DEL CROMOSOMA 21.	23
1.5. FACTORES ETIOLOGICOS EN LA TRISOMIA.	27
1.5.1. FACTOR EDAD.	27
1.5.2. CONTROL GENETICO DE LA NO-DISYUNCION.	31
1.6. DATOS CLINICOS.	32
1.7. PATOGENIA.	34
1.8. OBJETIVOS.	36

PACIENTES Y METODOS.	38
2.1. PACIENTES.	41
2.2. METODOS.	42
2.2.1. TECNICAS CITOGENETICAS.	42
2.2.1.1. TECNICA CONVENCIONAL.	43
2.2.1.2. TECNICAS DE BANDEO.	43
2.2.1.3. ESTUDIO DE FIBROBLASTOS EN PIEL.	44
2.2.1.4. ESTUDIO EN LIQUIDO AMNIOTICO (L.A.).	44
2.2.1.5. ESTUDIO EN BIOPSIA CORIAL.	45
2.2.1.6. NOMENCLATURA Y CLASIFICACION CITOGENETICA.	46
2.2.2. ESTUDIO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO.	47
2.2.2.1. RECOGIDA Y CODIFICACION DE DATOS.	47
2.2.2.2. HISTORIA CLINICA.	50
2.2.2.2.1. DATOS GENERALES O DE FILIACION.	50
2.2.2.2.2. ANTECEDENTES PERSONALES DEL PROBANDUS.	52
2.2.2.2.3. EMBARAZO.	53
2.2.2.2.4. PARTO.	53
2.2.2.2.5. EXPLORACION FISICA.	54
2.2.2.2.6. ESTUDIO CITOGENETICO.	55
2.2.2.3. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO.	56
2.2.2.3.1. ANTECEDENTES FAMILIARES.	56
2.2.2.3.2. ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS DE LA MADRE.	56
2.2.2.3.3. ARBOL GENEALOGICO.	57
2.2.3. TRATAMIENTO INFORMATICO Y ESTADISTICO DE LOS DATOS.	58
2.2.3.1. TRATAMIENTO INFORMATICO.	58
2.2.3.1.1. CONFECCION DE LA BASE DE DATOS.	58
2.2.3.1.2. ORDENADORES.	59
2.2.3.2. TRATAMIENTO ESTADISTICO.	59
2.2.3.2.1. CLASIFICACION DE NUESTRA MUESTRA PARA EL ANALISIS ESTADISTICO.	59
2.2.3.2.2. ANALISIS ESTADISTICO.	61
2.2.3.2.2.1. SOFTWARE.	61
2.2.3.2.2.2. ESTADISTICA.	62
RESULTADOS.	63
3.1. ASPECTOS CITOGENETICOS.	64
3.1.1. ASPECTOS CITOGENETICOS DE LOS PROBANDI.	65
3.1.1.1. TRISOMIAS PRIMARIAS.	70
3.1.1.2. TRISOMIAS POR TRANSLOCACION.	70
3.1.1.2.1. TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS.	70
3.1.1.2.2. TRANSLOCACIONES RECIPROCAS.	77



3.1.1.3. TRISOMIAS EN MOSAICO.	77
3.1.1.4. DOBLES ANEUPLOIDIAS.	80
3.1.1.5. TRISOMIA 21 CON CROMOSOMA MARCADOR.	83
3.1.2. ASPECTOS CITOGENETICOS DE LAS FRATRIAS DE LOS PROBANDI.	86
3.1.3. INCIDENCIA DE TRISOMIA 21 FETAL DETECTADA POR DIAGNOSTICO PRENATAL.	92
3.2. ANTECEDENTES PERINATOLOGICOS.	95
3.2.1. EMBARAZO.	96
3.2.1.1. AMENAZA DE ABORTO. TRATAMIENTO.	96
3.2.1.2. PATOLOGIA PERINATAL.	98
3.2.2. MADURIDAD.	105
3.2.2.1. POBLACION SINDROME DE DOWN .	105
3.2.2.2. MADURIDAD EN POBLACION GENERAL.	106
3.2.3. ASPECTOS DEL PARTO.	108
3.2.3.1. EUTOCIA/DISTOCIA.	108
3.2.3.1.1. POBLACION SINDROME DE DOWN.	108
3.2.3.1.2. POBLACION GENERAL.	109
3.2.3.2. PARTOS GEMELARES.	110
3.2.3.2.1. POBLACION SINDROME DE DOWN.	110
3.2.3.2.2. POBLACION GENERAL.	112
3.2.3.3. COMPLICACIONES DURANTE EL PARTO.	112
3.2.4. PESO AL NACIMIENTO.	114
3.2.5. SEXO.	117
3.2.5.1. RAZON SEXUAL POBLACION DOWN.	117
3.2.5.2. RAZON SEXUAL EN EL SUBGRUPO A2.	118
3.2.5.3. RAZON SEXUAL A DIFERENTES EDADES.	118
3.2.5.4. RAZON SEXUAL/AÑO DE NACIMIENTO.	119
3.2.5.5. RAZON SEXUAL EN LA POBLACION GENERAL.	120
3.3. CARACTERISTICAS POSTNATALES.	121
3.3.1. FENOTIPO.	122
3.3.1.1. FENOTIPO / MOSAICO.	123
3.3.2. MORTALIDAD.	124
3.3.2.1. FRECUENCIA DE MORTALIDAD.	124
3.3.2.2. PERIODO DE MAXIMA MORTALIDAD.	125
3.3.2.3. POSIBLES CAUSAS DE MORTALIDAD.	125
3.3.2.4. SEXO / MORTALIDAD.	130
3.3.3. PATOLOGIA ASOCIADA AL SINDROME DE DOWN.	131
3.3.3.1. MALFORMACIONES Y/O ANOMALIAS CONGENITAS.	131
3.3.3.1.1. MALFORMACIONES CARDIACAS.	134
3.3.3.1.1.1. MALFORMACIONES CARDIACAS SEGUN LA TRIBU.	134
3.3.3.1.2. MALFORMACIONES DIGESTIVAS.	136
3.3.3.1.3. OTRAS MALFORMACIONES Y/O ANOMALIAS CONGENITAS.	136
3.3.3.1.4. ASOCIACIONES MALFORMATIVAS.	137

3.3.3.2. ENFERMEDADES GENÉTICAS.	140
3.3.3.3. ENFERMEDADES ADQUIRIDAS.	140
3.3.3.3.1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS.	140
3.3.3.3.2. TRASTORNOS ENDOCRINO-METABOLICOS.	141
3.3.3.3.3. ALTERACIONES SISTEMA NERVIOSO.	141
3.3.3.3.4. TRASTORNOS HEMATOLOGICOS Y OTROS.	141
3.3.3.3.5. OTRAS ALTERACIONES.	141
3.3.4. RELACIONES ENTRE VARIABLES.	144
3.4. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS.	148
3.4.1. CONSANGUINIDAD.	149
3.4.2. MES DE CONCEPCION.	150
3.4.2.1. MES DE CONCEPCION/SEXO.	153
3.4.2.2. MES DE CONCEPCION/AÑO DE NACIMIENTO.	153
3.4.3. MES DE NACIMIENTO.	155
3.4.3.1. MES DE NACIMIENTO POBLACION DOWN.	155
3.4.3.2. MES DE NACIMIENTO/ESTACIONALIDAD.	156
3.4.3.3. MES DE NACIMIENTO POBLACION GENERAL.	156
3.4.3.3.1. SUBGRUPO A1/POBLACION GENERAL.	160
3.4.3.3.2. RELACION ENTRE VARIABLES.	161
3.4.4. FACTOR EDAD PARENTAL.	161
3.4.4.1. POBLACIONES CONTROL.	161
3.4.4.1.1. POBLACION GENERAL ESPAÑOLA (AÑOS 1975-1979).	161
3.4.4.1.2. POBLACION DEL E.C.E.M.C. (AÑOS 1976-1981).	162
3.4.4.2. PRESENTE SERIE.	165
3.4.5. RELACION EDAD MATERNA / EDAD PATERNA AL NACIMIENTO.	176
3.4.6. RELACION ENTRE VARIABLES.	178
3.5. ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS DE LA MADRE.	179
3.5.1. MENARQUIA	181
3.5.1.1. EDAD A LA MENARQUIA MADRES CON HIJOS AFECTOS.	181
3.5.1.2. EDAD A LA MENARQUIA POBLACION CONTROL.	182
3.5.2. UTILIZACION DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.	183
3.5.3. HISTORIA OBSTETRICA.	184
3.5.3.1. EDAD MATERNA A LA HISTORIA/GESTACIONES.	184
3.5.3.1.1. GESTACIONES SUBGRUPO A1.	185
3.5.3.1.2. GESTACIONES SUBGRUPO A2.	186
3.5.3.1.3. GESTACIONES GRUPO B.	187
3.5.3.2. ABORTOS ESPONTANEOS.	190
3.5.3.2.1. ABORTOS ESPONTANEOS/SUBGRUPO A1.	190
3.5.3.2.2. ABORTOS ESPONTANEOS/SUBGRUPO A2.	190
3.5.3.2.3. ABORTOS ESPONTANEOS/GRUPO B.	191
3.5.3.2.4. EDAD MATERNA A LA HISTORIA/PORCENTAJE DE ABORTOS.	192
3.5.3.2.5. PAREJAS CON DOS O MAS ABORTOS.	194
3.5.3.3. MALFORMADOS Y PATOLOGIA EN LA FRATRIA DEL PROBANDUS.	194

X

3.5.4. ORDEN DE NACIMIENTO.	197
3.5.4.1. ORDEN DE NACIMIENTO/NUMERO PAREJAS.	197
3.5.4.2. ORDEN DE NACIMIENTO/NUMERO EMBARAZOS POR PAREJA.	198
3.5.4.3. EDAD MATERNA NACIMIENTO/ORDEN DE NACIMIENTO.	204
3.5.4.3.1. SUBGRUPO A1.	204
3.5.4.3.2. SUBGRUPO A2.	204
3.5.4.3.3. GRUPO B.	204
3.5.5. INTERVALO INTERGENESICO.	206
3.5.5.1. INTERVALO INTERGENESICO EN LOS TRES SUBGRUPOS.	206
3.5.5.2. EDAD MATERNA AL NACIMIENTO/INTERVALO INTERGENESICO.	207
DISCUSION.	208
4.1. VARIANTES CROMOSOMICAS EN LA TRISOMIA 21.	209
4.1.1. FRECUENCIAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TRISOMIA.	210
4.1.2. TRISOMIA POR TRANSLOCACION ROBERTSONIANA.	213
4.1.3. TRANSLOCACIONES RECIPROCAS.	217
4.1.4. TRISOMIAS EN MOSAICO.	218
4.1.5. MICROCROMOSOMAS.	221
4.1.6. CONTROL GENETICO DE LA NO-DISYUNCION.	222
4.1.6.1. DOBLE ANEUPLOIDIA.	223
4.1.6.2. CROMOSOMOPATIAS EN LA FRATRIA DEL PROBANDUS.	224
4.1.6.2.1. RECURRENCIA.	225
4.1.7. INCIDENCIA DE LA TRISOMIA 21 EN DIAGNOSTICO PRENATAL.	228
CARACTERISTICAS DE LAS POBLACIONES UTILIZADAS.	231
4.2. ANTECEDENTES PERINATOLOGICOS.	238
4.2.1. EMBARAZO.	239
4.2.1.1. AMENAZA DE ABORTO.	239
4.2.1.2. PATOLOGIA MATERNA PERIGESTACIONAL.	241
4.2.2. MADURIDAD.	244
4.2.3. ASPECTOS DEL PARTO.	244
4.2.3.1. EUTOCIA/DISTOCIA.	244
4.2.3.2. OTRAS COMPLICACIONES.	245
4.2.3.3. PARTOS GEMELARES.	245
4.2.4. PESO AL NACIMIENTO.	247
4.2.5. SEXO.	248

4.3. CARACTERISTICAS POSTNATALES.	250
4.3.1. FENOTIPO/GENOTIPO.	252
4.3.2. MORTALIDAD.	254
4.3.2.1. FRECUENCIA DE MORTALIDAD.	254
4.3.2.2. CAUSAS DE MORTALIDAD.	256
4.3.2.3. SEXO/MORTALIDAD.	259
4.3.3. MALFORMACIONES Y ANOMALIAS CONGENITAS.	259
4.3.3.1. MALFORMACIONES EN EL SINDROME DE DOWN VERSUS MALFORMADOS EN RECIEN NACIDOS VIVOS.	259
4.3.3.2. MALFORMACIONES EN OTRAS SERIES DE PACIENTES CON SINDROME DE DOWN.	263
4.3.3.3. MALFORMACIONES CARDIACAS.	263
4.3.3.3.1. CARDIOPATIAS CONGENITAS EN SINDROME DE DOWN/CARDIOPATIAS CONGENITAS EN MALFORMADOS DE LA POBLACION GENERAL.	263
4.3.3.3.2. CARDIOPATIAS CONGENITAS ENTRE SERIES DE PACIENTES CON SINDROME DE DOWN.	264
4.3.3.3.3. TIPOS DE CARDIOPATIA EN SINDROME DE DOWN/POBLACION DE MALFORMADOS.	265
4.3.3.4. MALFORMACIONES DIGESTIVAS.	268
4.3.3.4.1. POBLACION SINDROME DE DOWN VERSUS MALFORMADOS EN POBLACION GENERAL.	268
4.3.3.4.2. POBLACION SINDROME DE DOWN/OTRAS SERIES SINDROME DE DOWN.	269
4.3.3.5. OTRAS ANOMALIAS.	269
4.3.3.6. ASOCIACIONES MALFORMATIVAS.	270
4.3.4. ENFERMEDADES GENETICAS.	272
4.3.5. ENFERMEDADES ADQUIRIDAS.	272
4.3.5.1. HEMOPATIAS.	273
4.3.5.2. TRASTORNOS ENDOCRINO-METABOLICOS.	273
4.3.5.3. PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO.	273
4.4. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS.	274
4.4.1. CONSANGUINIDAD.	275
4.4.2. ANALISIS DEL MES DE CONCEPCION Y MES DEL NACIMIENTO EN NUESTRA SERIE.	276
4.4.2.1. MES DE CONCEPCION. COMPARACION ENTRE LAS TRES MUESTRAS.	277
4.4.2.2. MES DE NACIMIENTO. COMPARACION ENTRE LAS TRES MUESTRAS.	277
4.4.2.3. MES DE NACIMIENTO. COMPARACION CON LA POBLACION GENERAL.	277
4.4.3. FACTOR EDAD.	278
4.4.3.1. EDAD MATERNA.	278
4.4.3.2. EDAD PATERNA COMO FACTOR ETIOLOGICO INDEPENDIENTE.	281
4.4.4. EDAD MATERNA A LA MENARQUIA.	282
4.4.5. ANTICONCEPTIVOS.	283
4.4.6. HISTORIA OBSTETRICA.	285
4.4.6.1. TASA DE ABORTOS ESPONTANEOS.	286
4.4.6.2. ABORTOS ESPONTANEOS EN POBLACIONES SINDROME DE DOWN.	287
4.4.6.3. ANALISIS ENTRE LOS SUBGRUPOS DE LA PRESENTE SERIE.	288

4.4.6.4. ORDEN DE NACIMIENTO.	290
4.4.6.5. INTERVALO INTERGENESICO.	293
CONCLUSIONES.	294
BIBLIOGRAFIA.	306

## **INTRODUCCION**

---

**1.1. DATOS HISTORICOS.**

**1.2. ANEUPLOIDIA.**

**1.2.1. INCIDENCIA DEL SINDROME DE DOWN.**

**1.2.1.1. RECIEN NACIDOS VIVOS.**

**1.2.1.2. ABORTOS ESPONTANEOS Y MORTINATOS.**

**1.2.1.3. DIAGNOSTICO PRENATAL.**

**1.2.2. PREVALENCIA.**

**1.3. ORIGEN DE LA TRISOMIA.**

**1.3.1. ORIGEN DE LA TRISOMIA PRIMARIA.**

**1.3.1.1. ORIGEN PARENTAL DE LA TRISOMIA.**

**1.3.2. ORIGEN DE LAS TRISOMIAS EN MOSAICO.**

**1.3.3. ORIGEN DE LAS TRISOMIAS POR TRANSLOCACION  
ROBERTSONIANA.**

**1.4. ESTRUCTURA DEL CROMOSOMA 21.**

**1.4.1. SEGMENTO IMPLICADO EN LA APARICION DEL  
SINDROME DE DOWN.**

**1.4.2. MAPA GENICO DEL CROMOSOMA 21.**

**1.5. FACTORES ETIOLOGICOS EN LA TRISOMIA.**

**1.5.1. FACTOR EDAD.**

**1.5.2. CONTROL GENETICO DE LA NO-DISYUNCION.**

**1.6. DATOS CLINICOS.**

**1.7. PATOGENIA.**

**1.8. OBJETIVOS.**

### 1.1. DATOS HISTORICOS.

El Síndrome de Down juega un importante papel entre las malformaciones congénitas con retraso mental.

Una de las primeras representaciones plásticas del Síndrome, aparece alrededor de 1505, en un tríptico del altar de Aachen, representando la Pasión, de autor desconocido (Murken, 1972). Una pintura de Andrea Mantegna del siglo XV y de Jacob Jordaens, siglo XVII, también sugieren lo mismo.

La primera ilustración que aparece en un texto médico fue publicada por Fraser y Mitchell en 1876.

Su entidad clínica no se reconoce hasta hace aproximadamente siglo y medio, cuando Séguin (1846 y 1866), hace una descripción de uno de estos pacientes, considerándolo como un tipo especial de cretinismo.

En 1866, John Langdon Haydon Down, médico británico, define de forma muy precisa esta enfermedad denominándola "idiotia mongoliana". En aquella época, esta patología sólo se había detectado en individuos caucasianos y creyó encontrar así la explicación del origen único de las razas humanas, de ahí el término de "mongolismo" que se le dió, puesto que algunos de sus rasgos parecían rememorar a la raza mongol. Los consideró una muestra superviviente de un tipo humano anterior, contradiciendo así las teorías contemporáneas según las cuales las razas "inferiores" tenían orígenes biológicamente separados. Langdon Down pensó que el trastorno era más congénito que hereditario y supuso que la reversión, tal vez se derivase de la existencia de tuberculosis en los progenitores. Su mayor acierto se basa en la descripción precisa de la enfermedad que, incluso hoy día, sigue teniendo vigencia.



Hasta 1876, en que Fraser y Mitchell publican un artículo con una perfecta descripción del cráneo, la braquicefalia, y apuntan también la presencia de edad materna avanzada, no se vuelve a encontrar ninguna referencia de esta patología.

La idea de retroceso hacia un tipo humano inferior se mantuvo durante bastante tiempo. Crookshank en los años veinte publica un libro titulado "Los mongoles entre nosotros", en el que justifica la existencia de sangre mongol entre los individuos europeos y a un "carácter unitario" recesivo el responsable de la enfermedad.

Lionel Penrose, del que Haldane (1950) dijo que era "la mayor autoridad hoy existente en genética humana", dedicó la mayor parte de su vida al estudio de la deficiencia mental y principalmente con esta enfermedad. Comenzó sus análisis en 1931, desautorizando las ideas de Crookshank y concluyendo que "los imbéciles mongólicos no son, racialmente, más mongoles que otros "imbéciles" (Penrose, 1932), por lo que el incorrecto nombre de "idiocia mongólica" debía sustituirse por Síndrome de Down, término que se mantuvo por encima de otras denominaciones. Asimismo, relacionó la aparición del Síndrome fundamentalmente con la edad materna avanzada (Penrose, 1933, 1934 a, 1939, 1954).

El posible origen cromosómico del Síndrome ya se sugiere en 1932 por Waardenburg que incluso mencionaría la no-disyunción como posible mecanismo, también lo sugiere Penrose en 1939. Sin embargo, deben pasar bastantes años hasta que se reconozca la alteración cromosómica que lo produce. En primer lugar Tjio y Levan en 1956 establecen que son 46 los cromosomas que constituyen el número diploide normal de una célula humana. Lejeune en 1959, demuestra una dotación cromosómica de 47 en células de pacientes afectos de Síndrome de Down. El Síndrome de Down se convierte en la primera alteración cromosómica descrita.

El cromosoma en exceso tiene el tamaño y la morfología de los acrocéntricos pequeños. Con el desarrollo simultáneo de técnicas citogenéticas adecuadas se identifica este cromosoma con el par 21.

A partir de aquí, los trabajos realizados en muchas facetas se multiplican (Warkany, 1966; Hamerton, 1971; Wunderlich, 1972; Smith y Berg, 1976).

Aunque en ocasiones el Síndrome de Down se utiliza como sinónimo de trisomía 21, sólo podemos referirnos a este último término cuando se ha realizado un diagnóstico citogenético.

## 1.2. ANEUPLOIDIA.

El hombre y en general los primates, en relación con otras especies animales, parecen presentar una elevada frecuencia de aneuploidía.

La incidencia de anomalías cromosómicas en el embarazo (número de casos por cada cien gestaciones), es diferente a lo largo del desarrollo ontogenético, debido a que la mayoría de los conceptos aneuploides son eliminados como abortos espontáneos (tempranos o tardíos), o como muertes fetales tempranas o tardías.

Por tanto, la incidencia de aneuploidía registrada en recién nacidos vivos no refleja la realidad de la cifra exacta de producción de aneuploides, que deberá ser inferida, con un amplio margen de error, tras la contabilización de todo tipo de muertes fetales.

La trisomía 21 (Síndrome de Down) es la aneuploidía cromosómica con mayor incidencia al nacimiento.

### 1.2.1. INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE DOWN.

#### 1.2.1.1. RECIÉN NACIDOS VIVOS.

Estudios fenotípicos independientes, realizados en población general en diferentes países, nos permiten conocer la incidencia por mil recién nacidos vivos (Harlap, 1973; Hook y Chambers, 1977; Hook y Fabia, 1978; Hook y Lindsjo, 1978; Sutherland, 1979; Koulischer y Gillerot, 1980; Huether, 1981; Salvador, 1982).

La incidencia, sin considerar la edad materna es de alrededor de 1,3 por mil. Tabla 1.1.

**TABLA 1.I INCIDENCIA RECIEN NACIDOS VIVOS.**

SERIE	PAIS	N. DOWN	TOTAL RECIEN NACIDOS	INCIDENCIA (por mil)
Harlap 1974	Israel 1964-1970	103	42.340	2,4
Hook y Lindsjo 1978	Suecia 1968-1970	438	330.859	1,3
Hook y Fabia 1978	Massachusetts 1958-1965	1.250	832.531	1,5
Koulischer y Gillerot 1980	Bélgica 1971-1978	268	217.414	1,2
Salvador 1982	España 1976-1982	523	334.790	1,5

De estudios citogenéticos independientes realizados en recién nacidos vivos consecutivos, también en población general, (Sergovich, 1969; Lubs, 1970; Jacobs, 1974; Hamerton, 1975; Nielsen, 1975; Cohen, 1975; Lin, 1976; Walzer, 1977; Buckton, 1980; Nielsen, 1982) se puede conocer la incidencia de la trisomía 21 al nacimiento y su frecuencia de aparición en relación con otras cromosopatías. Tabla 1.II

Actualmente sabemos que la incidencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos vivos es del 5 por mil.

Dentro de este 5 por mil, el Síndrome de Down representa, de forma global, aproximadamente la cuarta parte (1,3 por mil) para todas las edades maternas.

La frecuencia de Síndrome de Down por trisomía primaria es de 1,2 por mil (83/68545). Para las trisomías por translocación D/G la frecuencia es de un 0,2 por mil y para la translocación G/G más baja todavía.

La serie de Nielsen (1982), comparando la incidencia de anomalías cromosómicas durante el período 1980-1982 en Dinamarca con los resultados en el mismo área para los años 1969-1974 (Nielsen, 1975), pone de manifiesto que la incidencia es prácticamente la misma: 1,44 y 1,37 por mil, respectivamente.

#### 1.2.1.2. ABORTOS ESPONTANEOS Y MORTINATOS.

No se conoce bien la tasa de abortos espontáneos que se producen en la población humana.

En los trabajos de Roth (1963) y Warburton (1964), realizados mediante entrevistas personales a mujeres americanas, se establece que un 15% de todos los embarazos clínicamente reconocibles terminan en aborto espontáneo. Sin embargo, Carr (1971) propugna que esta cifra debería ser más elevada, al tener en cuenta la existencia de pérdidas fetales en embarazos no reconocidos clínicamente, lo que aumentaría la incidencia a un 24-29%. (Erhardt 1963; Bierman 1965).

Estudios recientes (Williamson, 1980; Miller, 1980), utilizando la beta-gonadotropina coriónica en el diagnóstico del embarazo, siguen detectando una cifra del 13,7% de abortos espontáneos en épocas de gestación en las que el embarazo es clínicamente reconocido. Pero atendiendo a la positividad de la beta-gonadotropina coriónica, es decir, embarazos muy precoces, las pérdidas

post-implantación se calculan alrededor de un 43% de todos los embarazos (Miller, 1980). A esta última cifra habría que añadir la pérdida pre-implantación no detectable por esta técnica.

El mayor índice de anomalías cromosómicas se produce durante la 8-12 semanas de gestación (50% de todos los abortos en este período), mientras que entre la 13-24 semanas, dichas anomalías representan un 27% (Creasy, 1976).

Serie de estudios citogenéticos realizados tanto en abortos espontáneos como inducidos (Lauritsen, 1972; Therkelsen, 1973; Kajii, 1973; Boué, 1975; Creasy, 1976; Kajii, 1978, 1980; Hassold, 1980b; Andrews, 1984), señalan que el 50% de abortos espontáneos presentan anomalías cromosómicas y, de éstas, las trisomías autosómicas suponen alrededor del 50%. Tabla 1.III

**TABLA 1.11 SERIES DE RECIEN NACIDOS VIVOS CONSECUTIVOS ESTUDIADOS CITOGENETICAMENTE.**  
**(EXCLUIDOS MOSAICOS Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES).**

SERIES	HEMBRAS	VARONES	TOTAL	ANEUP. SEXUALES				ANEUP. AUTOSOMICAS			ANEUPLOIDIA %	FRECUENCIA S. DOM. %
				XXY	XXY	XXX	XO	+D	+E	+G		
SEGOVICH, 69 CANADA	1.015	1.066	2.081	4	1	-	-	-	-	2	3,4	1,0
LUBS, 70 U.S.A.	2.181	2.184	4.365	3	4	3	1	1	1	3	3,7	0,7
JACOBS, 74 D.K.	3.831	7.849	11.680	10	9	5	-	-	2	17	3,7	1,4
BOCHKOV, 74 U.R.S.S.	1.197	1.303	2.500	-	1	-	-	-	-	4	2,0	1,6
HAMERTON, 75 CANADA	6.763	7.176	13.939	4	6	5	-	1	2	14	2,3	1,0
NIELSEN, 75 DINAMARCA	5.387	5.761	11.148	5	8	8	3	1	1	16	3,8	1,4
COHEN, 75 ISRAEL	241	259	500	-	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0
LIN, 76 CANADA	437	493	930	2	1	-	-	-	-	-	3,2	0,0
WALZER, 77 U.S.A.	*	13.751	13.751	11	9	*	*	-	-	19	2,8	1,4
BUCKTON, 80 U.K.	1.921	2.072	3.993	4	6	3	-	-	1	3	3,7	0,7
NIELSEN, 82 DINAMARCA	-	-	3.658	2	3	3	4	-	1	5	4,9	1,3
T O T A L			68.545							83	3,2	1,2

TABLA 1.111 FRECUENCIA DE TRISOMIAS AUTOSOMICAS EN ABORTOS ESPONTANEOS

(SERIES ESTUDIADAS CITOGENETICAMENTE)

SERIES	45,X	3n	4n	TRISOMIAS AUTOSOMICAS	MOSAICOS	ANOMALIAS ESTRUCT.	OTRAS	TOTAL
1. LAURITSEN, 72	12	3	4	14	0	1	0	34
2. THERKELSEN, 73	39	14	10	66	4	6	0	139
3. KAJII, 73	12	10	5	51	0	3	1	82
4. BOUE, 75	140	183	57	495	10	35	1	921
5. CREASY, 76	68	38	12	143	12	10	4	287
6. KAJII, 78 (Inducidos)	-	7	-	10	3	-	3	23
7. HASSOLD, 80b	112	70	33	212	12	20	4	463
8. ANDREWS, 84	8	3	1	14	2	1	-	29
T O T A L (de todas las anomalias)	391	328	122	1.005	43	76	13	1.978
(%)	19,8	16,6	6,2	50,8	2,2	3,8	0,6	100



Dentro de las trisomías encontradas en abortos espontáneos, están representados casi todos los cromosomas del genoma humano. Tabla 1.IV

TABLA 1.IV TRISOMIAS AUTOSOMICAS  
FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES CROMOSOMAS ENCONTRADOS EN ABORTOS ESPONTANEOS.  
(Tomado de Bond Chandley, 83)

TRISOMIA	a	b	c	d	e	f	g	h	TOTAL	%
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	4	6	1	2	1	2	21	6	53	5,6
3	1	1	-	3	-	-	2	1	8	0,8
4	2	1	2	1	2	1	11	4	24	2,5
5	-	-	-	-	-	-	1	-	1	0,1
6	1	-	-	-	-	-	2	-	3	0,3
7	6	-	2	4	1	3	17	10	43	4,5
8	4	3	3	2	-	4	13	6	35	3,7
9	1	3	3	2	1	-	11	6	27	2,8
10	4	1	2	1	-	1	5	4	18	1,9
11	1	-	-	-	-	-	1	-	2	0,2
12	2	-	-	-	-	1	5	-	8	0,8
13	5	3	1	1	4	1	24	15	54	5,7
14	10	3	4	2	2	5	9	5	40	4,2
15	11	4	11	1	2	1	25	14	69	7,3
16	39	35	21	14	10	15	110	64	308	*32,4
17	-	-	-	-	1	-	4	2	7	0,7
18	7	6	6	4	-	-	15	10	48	5,1
19	-	-	-	-	-	1	-	-	1	0,1
20	1	2	-	-	-	1	14	8	26	2,7
21	12	10	3	3	1	4	34	12	79	*8,3
22	19	11	4	4	6	1	38	13	96	*10,1
TOTAL	130	89	63	44	31	41	362	190	950	

a. T. Kajii. Comunicación personal a Warburton (1980b).

b. Creasy 1976.

c. J.E. Lauritsen. Comunicación personal a Warburton (1980b).

d. H. Takahara. Comunicación personal a Warburton (1980b).

e. F.J. Dill. Comunicación personal a Carr y Gedeon (1977).

f. Carr y Gedeon 1977.

g. Hassold (1980b).

h. Warburton (1980b).

(\*) Trisomías autosómicas más frecuentes. Cromosoma 16>22>21.

En la Tabla anterior (1.IV) observamos que la trisomía 21 representa el 9% de todas las trisomías autosómicas detectadas en abortos espontáneos. Si, como hemos visto anteriormente, el 15% de embarazos clínicamente reconocibles finalizan en abortos espontáneos, y de éstos, el 50% tienen anomalías cromosómicas (50% son trisómicos). (Carr y Gedeon, 1977; Bond Chandley, 1983 "revisiones"), se supone que el 2,3% de todos los abortos espontáneos son trisómicos 21.

Si consideramos que el 15% de los embarazos clínicamente reconocidos finalizan en aborto, y de éstos, aproximadamente el 2,3% son Síndrome de Down, las pérdidas fetales de trisomía 21 serían de un 75-80% (Creasy y Crolla, 1974). Otros autores (Abramson, 1971), proponen una cifra del 90-95%.

En series en las que se han estudiado, desde el punto de vista citogenético, dos o más abortos espontáneos de una misma pareja (Boué, 1973; Alberman, 1975; Hassold, 1980), se ha comprobado una concordancia entre ambos abortos. Si el primero era cromosómicamente normal, el segundo también lo era; pero si el primero tenía una cromosomopatía, el segundo tenía una mayor probabilidad de estar también afecto de la misma o diferente alteración cromosómica.

Anomalías cromosómicas están presentes en el 5% de todos los mortinatos (Machin, 1974; Bauld, 1974; Kuleshov, 1976; Alberman, 1977; Sutherland, 1978; Angell, 1984), representando el Síndrome de Down el 0,9% de todos los mortinatos.

Las alteraciones cromosómicas son las mismas que en las series de recién nacidos vivos (13, 18 y 21), pero con una frecuencia diez veces mayor.

#### 1.2.1.3. DIAGNOSTICO PRENATAL.

Es posible conocer la incidencia de fetos afectados de Síndrome de Down, en madres >35 años, sin ningún otro riesgo conocido más que el de las edades

parentales elevadas, a partir de poblaciones de diagnóstico prenatal (Milunsky, 1977; Hook, 1978; Schreinemakers, 1982; Ferguson-Smith, 1984; Hook, 1984).

El trabajo de Ferguson-Smith (1984), es un estudio colaborativo europeo que agrupa un total de 52.965 casos de amniocentesis, con 613 fetos afectados de trisomía 21 (incidencia global 1,16%). El de Hook (1984), realizado en población norteamericana, reúne 56.075 casos, con una incidencia de 0,8% (473 casos).

La disparidad de cifras entre los dos estudios puede ser debida a una media de edad superior en el estudio europeo frente al norteamericano, pero ambos exceden la cifra de 0,12% de frecuencia de Síndrome de Down en recién nacidos.

Volviendo de nuevo a la pérdida fetal de trisomía 21, Hook (1978d, 1983), realiza un seguimiento de anomalías cromosómicas detectadas prenatalmente, en las que la madre ha declinado la posibilidad de aborto terapéutico, señalando una tasa de aborto espontáneo posterior a la realización de la amniocentesis (16/18 S) del 30%.

#### 1.2.2. PREVALENCIA.

De todo lo anterior expuesto se deduce, que aún siendo el Síndrome de Down la cromosomopatía más frecuente en recién nacidos vivos, con una prevalencia del 1/800 nacimientos, esta cifra no representa lo ocurrido durante la etapa anterior del desarrollo.

La prevalencia de trisomía 21 a la concepción oscila alrededor del 0,5% (Boué, 1981) de todos los embarazos. Las pérdidas fetales tempranas o tardías durante la gestación (Machin y Crolla, 1974; Kuleshov, 1976; Ferguson-Smith, 1979), hacen descender esta cifra al 0,12% de recién nacidos vivos (Hook, 1978, 1983). Después del nacimiento, la prevalencia disminuye, sobre todo

durante el primer año de vida. (Ver revisiones en Smith y Berg, 1976; Burgio y Fraccaro, 1981).

La elevada mortalidad que presentan estos niños está justificada por las malformaciones asociadas y a una mayor tendencia a las infecciones (Oster, 1953). La aplicación de las técnicas quirúrgicas correctoras, la antibioterapia y, en general, los mejores cuidados médico-sociales proporcionados a estos pacientes en los últimos tiempos, han aumentado su esperanza y calidad de vida (Tarjan, 1969; Fabia y Drolette, 1970; Mikkelsen y Nielsen, 1976).

En pacientes institucionalizados la prevalencia del Síndrome de Down con relación a otros motivos de retraso mental, supone del 12-15% (Jacobs, 1978; Faed, 1979; Fryns, 1984).

Singer y Levinson (1976), consideran que la mortalidad y morbilidad a partir de los 50 años es más alta que la de otros pacientes institucionalizados. Ello podría deberse a la elevada frecuencia de aparición precoz de senilidad en pacientes afectados de Síndrome de Down (Jervis, 1970; Heston, 1977).

De la bibliografía revisada, sólo hemos encontrado dos trabajos: el de Speed (1976) y el de Rasmussen (1982), en los que se ha intentado conocer la prevalencia del Síndrome de Down con relación a la población general, en un área concreta. Esto ha sido posible debido a la existencia de registros en los que están incluidos todas las personas mentalmente afectas, tanto las que viven en instituciones, como las que viven en sus domicilios. Los pacientes fueron estudiados citogenéticamente. Con relación a las anomalías cromosómicas detectadas, el 9% correspondía a trisomía 21 en todas sus variantes (Speed, 1976), y a un 14,7% en el estudio de Rasmussen (1982).

La prevalencia de anomalías cromosómicas con relación a la población general era 0,067 y 0,064%. De estos porcentajes correspondía al Síndrome de Down el 0,052 y 0,058% respectivamente.

### 1.3. ORIGEN DE LA TRISOMIA.

Los mecanismos citológicos que conducen al estado aneuploide son diversos (Bond y Chandley, 1983). Figura 1.

El más frecuente de todos es la no-disyunción, en el caso de los cromosomas autosómicos. Las aneuploidías que implican a los cromosomas sexuales tienen mecanismos de producción diferentes a los primeros (Ford, 1985).

El término no-disyunción (Bridges 1913, 1916), aplicado de forma general a todos los mecanismos conducentes a aneuploidía, indica la no separación de cromosomas homólogos o cromátidas hermanas y, por tanto, su distribución anormal a las células hijas. Esto presupone siempre la existencia previa de un bivalente en la primera división meiótica para los cromosomas implicados, por lo que sería más correcto aplicar el término "no-segregación", propuesto por Ford en 1981.

No se conoce bien por qué se produce una segregación anormal de los cromosomas. La división celular y la segregación cromosómica son procesos complejos, con relaciones inter o intracelulares; alteraciones génicas y/o ambientales que afecten a estructuras como los microfilamentos o microtúbulos en periodos previos a la división nuclear pueden alterar el normal desarrollo de ésta.

#### 1.3.1. ORIGEN DE LA TRISOMIA PRIMARIA.

El mecanismo citológico, por el que se produce un cigoto portador de trisomía primaria o libre, es el de no-disyunción o no segregación del par 21.

La no-disyunción puede ocurrir tanto en la primera división (no separación de cromosomas homólogos), como en la segunda (no separación de cromátidas hermanas), siendo más frecuentes los errores en la primera división de la meiosis.

FIG. 1. MECANISMOS DE PRODUCCION DE ANEUPLOIDIA

	MEIOSIS NORMAL	NO CONJUNCION	NO DISYUNCION	DIVISION PREMATURA DEL CENTRÓMERO	NO DISYUNCION EN LA 2ª DIVISION	REPLICACION EXTRA	PERDIDA CROMOSOMICA
anáfase 1							
anáfase 2							

#### 1.3.1.1. ORIGEN PARENTAL DE LA ANEUPLOIDIA.

En cuanto al origen parental, la no-segregación puede ocurrir en la meiosis materna o paterna.

La introducción de las técnicas de bandas (Paris, 1971; suplemento, 1975) ha permitido establecer variantes heteromórficas de los cromosomas que, en ocasiones, permiten trazar el origen parental del cromosoma 21 supernumerario.

En la era pre-bandas, se pudo identificar el origen materno del cromosoma 21 en dos casos que presentaban un Gp- (De Grouchy, 1970; Juberg, 1970). Licznarski y Lindsten en 1972, fueron los primeros en aplicar la quinacrina para conocer el origen parental y en cuál de las dos divisiones meióticas había tenido lugar el fallo. A partir de aquí son muchos los estudios realizados, tanto en nacidos vivos (Del Mazo, 1982; Juberg, 1983), como en abortos espontáneos (Hassold, 1984). Los resultados en todos ellos son similares, con pequeñas variaciones no significativas.

Mediante la aplicación de estas técnicas, alrededor del 50% de las familias son informativas, debido a la presencia de estos polimorfismos cromosómicos. En estas ocasiones, la no-disyunción es de origen materno en el 80% de los casos y, de origen paterno en un 20%. Existe también un claro predominio de fallos en la meiosis I, frente a la meiosis II, tanto en los casos maternos como paternos. Estas diferencias se mantienen para todas las edades maternas e, independientemente, si se trata de nacidos vivos o de abortos espontáneos (Matti, 1980; Hassold, 1984).

El comportamiento, en cuanto al origen parental, de otras trisomías autosómicas, parece diferir de la trisomía 21 (Hassold, 1984).

Es lógico pensar que los sucesos de no-disyunción ocurran más frecuentemente durante la primera división, debido a su complicada dinámica celular,

sobre todo durante la Profase I. La menor frecuencia de origen paterno podría ser explicado por una selección en contra de gametos aneuploides, tanto a nivel de espermatogénesis como de fecundación (Martín 1983, 1987).

Otro análisis citológico utilizado en la detección del origen parental de la no-disyunción son los heteromorfismos de la región del organizador nucleolar (NOR), que utilizados conjuntamente con la metodología anterior, tinción con quinacrina, aumenta el número de familias informativas de un 50% a un 80% (Jackson-Cook, 1985).

Con las técnicas de genética molecular, las familias pueden llegar a ser informativas prácticamente en su totalidad (Davies, 1984; Bricarelli, 1988; Stewart, 1988).

#### 1.3.2. ORIGEN DE LAS TRISOMIAS EN MOSAICO.

Presentan el mismo origen cigótico que en el caso anterior, es decir, a partir de un cigoto trisómico, que durante las primeras divisiones mitóticas y en algunas células, pierde el cromosoma 21 en exceso, teniendo en consecuencia dos líneas celulares, una con 47 cromosomas y otra con 46. (Niikawa, 1984).

También se ha propuesto un origen postcigótico. El cigoto tendría una dotación cromosómica normal, pero durante las primeras divisiones mitóticas se produce una no-disyunción mitótica o anormal coorientación de las cromátidas en la fibras del huso, recibiendo cada célula hija, en la anafase, diferente dotación cromosómica.

#### 1.3.3. ORIGEN DE LAS TRISOMIAS POR TRANSLOCACION ROBERTSONIANA.

En este caso puede ocurrir que uno de los cromosomas 21 se fusione con un cromosoma acrocéntrico grande (del grupo D), dando lugar a las transloca-



ciones D/G. También puede ocurrir que la fusión se lleve a cabo con un cromosoma acrocéntrico pequeño del grupo G, originándose en este caso una translocación G/G.

La reestructuración G/G puede tener otro mecanismo citológico de formación que sería a partir de una excisión longitudinal del centrómero, constituyéndose un isocromosoma, que en el caso del cromosoma 21 es citogenéticamente indistinguible de la translocación 21/21 por fusión céntrica.

Una duplicación en tandem para los brazos largos del cromosoma 21 tan (21q:21q) daría origen también a un fenotipo Síndrome de Down, aunque este mecanismo citológico es un acontecimiento raro.

El mecanismo de translocación por fusión céntrica, requiere la rotura a nivel yuxtacentromérico de los dos cromosomas, seguido de una reestructuración de ambos cromosomas por estos extremos (Robertson 1916).

Un trisómico por translocación robertsoniana puede serlo: o porque ha heredado la translocación de uno de los padres, portador equilibrado fenotípicamente normal (translocación familiar o heredada), o porque ésta se haya producido de forma esporádica o "de novo", apareciendo por primera vez en el individuo afecto.

La trisomía 21 por otros mecanismos diferentes a los anteriormente reseñados son muy raras y serán analizados en el apartado correspondiente.

#### 1.4. ESTRUCTURA DEL CROMOSOMA 21.

El cromosoma 21 es el más pequeño del cariotipo humano. Es un cromosoma acrocéntrico que, junto con el 22 constituyen el grupo G (Conferencia de París, 1971; suplemento, 1975). Sus características estructurales (figura 2) son:

BRAZO CORTO (p). Utilizando técnicas de bandas GTG pueden diferenciarse en él claramente tres zonas:

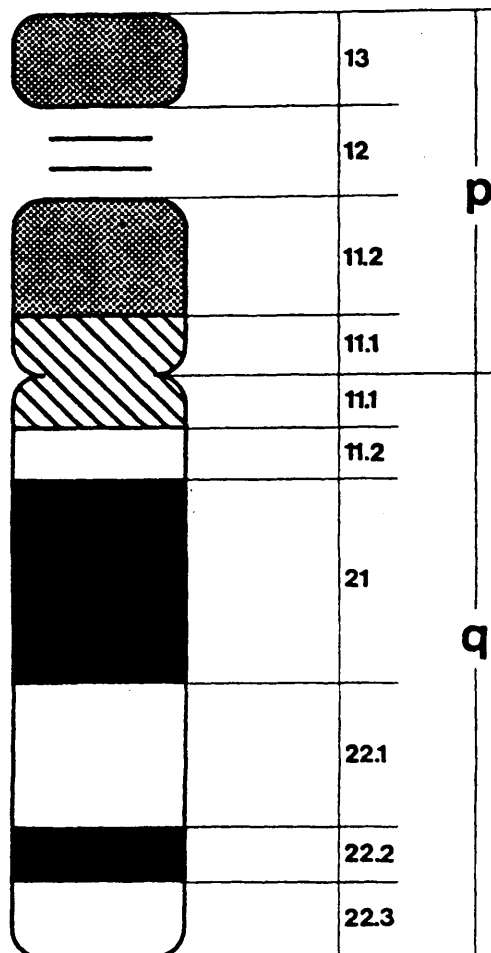
- 21p11. Región próxima al centrómero.
- 21p12. Zona media o región de la constricción secundaria, formada por ADN<sub>r</sub>, portadora de genes que codifican para ARN<sub>r</sub>, que hacen intervenir a este cromosoma en la formación del nucléolo.
- 21p13. Zona distal o satélite que de forma individual puede estar más o menos desarrollada.

Estos brazos cortos presentan polimorfismo cromosómico que, en muchas ocasiones, puede ser fácilmente reconocible con técnicas citogenéticas actuales.

BRAZO LARGO (q). Este segmento constituye prácticamente la totalidad del cromosoma. Según las diferentes técnicas utilizadas, se pueden distinguir dos regiones:

- 21q21. Región proximal. Va desde el centrómero hasta la mitad del brazo cromosómico. Esta región, aparentemente monótona, es teñida débilmente por bandas R, pero fuertemente fluorescente con bandas Q, y muy marcada en bandas G.
- 21q22. Región distal compuesta por tres sub-bandas (21q22.1; 21q22.2; 21q22.3), se tiñe intensamente con bandas R, pero no con bandas Q.

Figura 2. Patron de bandas GTG del cromosoma 21



#### 1.4.1. SEGMENTO DEL CROMOSOMA 21 IMPLICADO EN LA APARICION DEL SINDROME DE DOWN.

¿Es necesario que todo cromosoma 21 se encuentre en trisomía para que se produzca el fenotipo Down?.

La pérdida de los brazos cortos del cromosoma 21 no tiene consecuencias clínicas, esto es claramente manifiesto en individuos fenotípicamente normales portadores de translocación D/G o G/G por fusión céntrica.

El fenotipo Síndrome de Down está relacionado con una trisomía de los brazos largos 21q. Pero no parece ser necesaria la presencia de todo el brazo, sino que son dos sub-bandas de la porción distal (21q22.1 y 21q22.2), las que deben estar en trisomía para que aparezcan los síntomas y signos responsables del fenotipo, es decir, se requiere una trisomía parcial en los brazos largos de dicho cromosoma 21. Esta concreción ha sido posible gracias al conocimiento citogenético de situaciones especiales en las que, existiendo un Síndrome de Down, éste era el resultado de una translocación recíproca, una trisomía parcial o alguna otra alteración cromosómica rara, muy diferente de la trisomía primaria o libre (Niebuhr, 1974; Summitt, 1981; Rethoré, 1981; Leschot, 1981; Habedank, 1982; Jenkins, 1983; Yoshimitsu, 1983).

#### 1.4.2. MAPA GENICO DEL CROMOSOMA 21.

Este acrocéntrico pequeño contiene unos 45 millones de pares de bases, lo que supone el 1,9% del genoma humano presente en cada célula. De los 100 mil genes funcionales, el cromosoma 21 poseería unos 1.500, de los que se han identificado menos de 20. La porción distal de los brazos largos, supone aproximadamente 1/3 del cromosoma y tiene el bandeo característico de la eucromatina (genes estructurales). Esto supone que, aproximadamente de 500 a 750 genes



Loci on chromosome 21

AABT	21	beta-amino acid transport
BCEI	21q22.3	estrogen-inducible sequence, expressed in breast cancer
CBS	21q22	cystathionine-beta-synthase [HCM8; 21q21-q22.1]
CRYA1	21	crystallin, alpha A2
DHF19S4	21p11	DNA segment, numerous copies, probe pUNC724
D21S3	21q22.3	probe pPW231F, pPW231C
D21S12	21cen-q22.2	probe pPW267C, D
D21S52	21q22.3	probe pPW311-1H
D21S53	21q22.3	probe pPW512-16P, pPW512-18P, pPW512-6B
D21S55	21q22.3	probe pPW518-1R
D21S57	21q22.3	probe pPW523-10B
*ETS2	21q22.3	avian erythroblastosis virus E26 [v-ets-2] oncogene homolog 2
HTOR	21	5-hydroxy-tryptamine oxygenase regulator
IFNRA	21q21-qter	interferon, alpha; receptor for
IFNRB	21	interferon, beta; receptor for
MF13	21	antigen (glycoprotein, MW 86K) identified by monoclonal antibody 2B2
MF14	21	antigen (glycoprotein, MW 145K) identified by monoclonal antibody 2B2
MF17	21	antigen (glycoprotein, MW 90K) identified by monoclonal antibody 60.3; possible leukocyte cell-adhesion molecule
PA15	21	phosphoribosylaminoimidazole synthetase
PFKL	21q22.3	phosphofructokinase, liver type [HCM8; 21q22]
PRGS	21q22.1	phosphoribosylglycinamide synthetase
RNR4	21p12	ribosomal RNA 4
SOD1	21q22.1	superoxide dismutase 1, soluble
S14	21	surface antigen (chromosome 21)

FIG. 3. MAPA GENICO DEL CROMOSOMA 21. (Cont.)

y/o sus productos estarían en triple dosis en cada célula del individuo afecto.

Construir el mapa génico, localizando e identificando los diferentes genes, es motivo de gran interés por parte de los genetistas por varias razones:

- 1.- Para intentar establecer una relación entre GENOTIPO → PATOGENIA → FENOTIPO. Es decir, averiguar los genes específicos que son responsables de la patología del Síndrome de Down. El posible papel del cromosoma 21 en la enfermedad de Alzheimer y para otros defectos genéticos todavía no mapeados.
- 2.- Conocer el efecto de DOSIS GENICA y la relación del cromosoma aneuploide con los genes de otros cromosomas.
- 3.- Intentar establecer qué sucesos moleculares conducen a la no-disyunción meiótica y, consecuentemente, a la trisomía.

Con la utilización de los distintos métodos más o menos sofisticados, se ha ido confeccionando el mapa del cromosoma 21 (Schmickel, 1981; Robson, 1981; Sherman, 1983; Skovby, 1984; Devine, 1984; Graham, 1984; Kurnit, 1984; Hards, 1986; Devilee, 1986; Yokoi, 1986; Kurnit, 1986; Reeves, 1987; Watkins, 1987).

La publicación más reciente corresponde a Britton y cols (1987). Ver figura 3.

#### 1.5. FACTORES ETIOLÓGICOS.

La importante pérdida de fetos aneuploides parece ser un fenómeno más frecuente en el hombre y en los primates, comparado con otras especies animales (Chandley, 1982; Bond y Chandley, 1983). Este hecho puede deberse a que factores intrínsecos que actúan sobre los oocitos humanos no lo hagan en otras especies (Mirre, 1980).

Todo ello se mueve en un terreno especulativo, puesto que las causas a

nivel molecular o supramolecular que influyen en la incorrecta segregación cromosómica pueden ser múltiples.

La edad materna parece ser un factor etiológico importante en la aparición de la trisomía 21, circunstancia observada tanto en nacidos vivos (Hook, 1983a) como en series de abortos espontáneos (Hassold, 1984). El efecto de la edad no está circunscrito al cromosoma 21, sino que se extiende a los otros cromosomas del cariotipo (grandes y pequeños, acrocéntricos y no-acrocéntricos), a excepción del cromosoma 16 que, a pesar de ser la aneuploidía más frecuente en abortos espontáneos, no parece guardar relación con la edad. Morton, en una publicación reciente cuestiona la no influencia de la edad materna en la trisomía del cromosoma 16.

Todas las hipótesis lanzadas en este sentido, intentan correlacionar la no-disyunción con el envejecimiento de la madre o con el envejecimiento del óvulo mismo.

Es un hecho comprobado que la aneuploidía se puede producir tanto en parejas jóvenes como en añosas (Erickson, 1978). En relación al origen de la no segregación hay un predominio de errores en la Meiosis I materna para todas las trisomías (Hassold, 1980b), independientemente de cual sea la edad de la madre (Hassold, 1979; Mikkelsen, 1980). Esto induciría a pensar que el mecanismo último de producción de aneuploidía en el hombre es el mismo, a pesar de que desde un punto de vista poblacional, parece existir dos tipos de población, una dependiente de la edad materna y otra independiente.

#### 1.5.1. FACTOR EDAD.

Fraser y Mitchell (1876) apuntaron el hecho de que los niños afectados de trisomía 21 nacían en los últimos embarazos. Penrose (1933, 1934, 1954) puso de manifiesto que el Síndrome de Down guardaba relación con la edad materna avanzada.



Desde los años 60 se han acometido gran cantidad de estudios, fundamentalmente epidemiológicos, en un intento de conocer la importancia de este factor.

Sin embargo, se desconoce el mecanismo a nivel celular. Polani, 1961 señala que el efecto de la edad materna en relación con la no-disyunción, no se pone de manifiesto por la edad, sino con la edad, es decir, la edad materna no es la causa primaria de no-disyunción.

Por otra parte (Penrose y Smith, 1966) señalan en el análisis del factor edad materna la existencia de dos poblaciones o clases: una clase A (independiente de la edad materna) con un pico de nacimiento alrededor de los 28 años, similar a la población general, y una clase B con manifiesto incremento de la edad, con un pico alrededor de los 43 años.

La edad paterna elevada, como factor etiológico independiente en la génesis del Síndrome de Down, ha sido también un tema muy debatido desde que Mantel y Stark (1967) apuntaron semejante posibilidad. El conocimiento en años posteriores (Mikkelsen 1980) con heteromorfismos cromosómicos demostraron que, alrededor de la tercera parte de los casos de Síndrome de Down eran de origen paterno, estimuló la realización de trabajos en este sentido.

El mayor problema en el análisis del factor edad paterna es la fuerte correlación que existe entre las poblaciones humanas entre la edad materna y paterna. Los diferentes autores han intentado separar ambos efectos mediante poderosos métodos estadísticos (Stene y Cols. 1977, 1981). Matsunaga y Cols. (1978) señalan la existencia de un efecto de la edad paterna, a partir de los 41 años y, sobre todo, desde los 55 años y consideran la edad paterna elevada motivo de indicación de diagnóstico prenatal. Otros autores (Erickson, 1978) no detectan un efecto independiente de la edad paterna en la etiología del Síndrome de Down.

El factor edad materna incrementada, no solamente ha sido detectado en poblaciones de recién nacidos vivos. Los estudios realizados en abortos espontáneos también ponen de manifiesto la relación entre gestantes o parejas añosas y aparición de trisomías autosómicas, principalmente para los cromosomas pequeños y acrocéntricos, a excepción del cromosoma 16, el más frecuente en abortos espontáneos precoces, que, según algunos autores, no parece guardar relación con la edad, poniendo de manifiesto, una vez más, el incremento de no-disyunción cromosómica con la edad materna elevada.

Entre la multitud de factores intrínsecos postulados para explicar la relación entre aneuploidía y edad tenemos:

- Degeneración de las fibras huso por un envejecimiento del óvulo.

Esta hipótesis fue lanzada por Penrose en 1965. Estudios posteriores realizados en este sentido son los de Alberman, 1972; Mikamo, 1975; Kamiguchi, 1979. Recientemente Dotan, (1986) encuentra una mayor resistencia del huso a drogas antimicrotubulares en mujeres con riesgo de no-disyunción.

- Persistencia nucleolar. (Polani, 1960; Mirré, 1980; Miller, 1981; Jackson-Cook, 1985), la persistencia del nucleolo durante la profase meiótica puede conducir a un incorrecto apareamiento de los cromosomas acrocéntricos y a una segregación anómala.

- Fertilización retardada. Hipótesis propuesta por German, 1968; Sugawara y Mikamo, 1980; Juberg, 1983.

- Disminución en la frecuencia de quiasmas y mayor número de univalentes por envejecimiento ovular. Varios autores apoyan esta hipótesis (Henderson y Edwards, 1968; Luthardt, 1973; Speed, 1977; Boer, 1980). Sin embargo, Sugawara y Mikamo (1983), no encuentran relación entre formación de univalentes y no-disyunción meiótica en hamster.

- Polimorfismo cromosómicos. La heterocromatina constitutiva de ciertos cromosomas, 1, 9 y 16, pueden predisponer a la no-disyunción (Geraedts y Pearson, 1973; Nielsen, 1974 y Hassold, 1980a).

- Desbalances hormonales. Propuesto por Lyon y Hawker (1973), posibles alteraciones hormonales puedan influir en la producción de aneuploidía, basándose en los resultados obtenidos en pacientes sometidas a terapia para inducir la ovulación (Boué y Boué, 1973b; Boué, 1975; Alberman, 1978), así como de aquellas que han tenido un aborto mientras utilizaban anticonceptivos orales (Harlap, 1979, 1980; Koulischer y Gillerot, 1980). En este sentido, es interesante la teoría propuesta por Chandley (1983) y Brook (1984). Para estos autores la edad biológica del individuo y no la edad cronológica es la que juega un importante papel en la no-disyunción, esto podría explicar la existencia de fetos con aberraciones cromosómicas en madres jóvenes, en las cuales su edad biológica estaría acelerada por factores genéticos, fisiológicos o ambientales.

- Teoría de la selección relajada. Se propone que las madres jóvenes tienden a eliminar con mayor frecuencia fetos trisómicos (Smith y Berg, 1976; Erickson, 1978; Aymé y Lippman Hand, 1982), las madres añosas perderían la capacidad de rechazo de estos fetos. Los argumentos de Hook, 1983, parecen aportar sólidos argumentos para rechazar tal hipótesis.

- Variaciones estacionales. Posibles factores ambientales producirían aumentos de trisomías en determinados momentos. (Collman y Stoller, 1962; Lander, 1964; Wahrman, 1970; Zarfes y Wolf, 1979) Otros autores (Carothers, 1980) opinan que estos resultados deben ser tomados con cautela.

Todas estas hipótesis propuestas siguen siendo motivo de estudio en la actualidad, no constituyendo ninguna de ellas una prueba inequívoca por sí misma de mecanismo productor de no-segregación cromosómica.

### 1.5.2. CONTROL GENETICO DE LA MEIOSIS.

En muchas ocasiones la aneuploidía ocurre sin que la edad materna y/o paterna sean elevadas.

Aparte de la posibilidad antes mencionada de la existencia de un desfase entre la edad biológica y la edad cronológica, se han barajado otras series de teorías.

Baker y Cols. (1976), después de revisar todo lo publicado en diferentes especies apuntan la hipótesis de que en la especie humana puedan existir mutantes que predispongan a la no-disyunción, en base a análisis familiares con anomalías cromosómicas de repetición. Esto se vería apoyado por los resultados obtenidos por Boué, 1973; Hassold, 1980; Alfi, 1980; Alberman, 1981, que en series de abortos espontáneos estudiados citogenéticamente, observan un riesgo de repetirse la misma o diferente cromosomopatía en algunas parejas. Estos resultados no constituyen una prueba inequívoca de control genético de la meiosis, puesto que no se puede excluir que actúen factores fisiológicos, ambientales o virus que predispongan a la no-disyunción.

Enumerar todos los posibles factores ambientales que han ido analizados buscando una relación con la no-disyunción, resultaría demasiado extenso. Señalando algunos de ellos, podemos comentar la posible relación con los rayos X (Uchida, 1981), sustancias químicas (Mikkelsen, 1980), recientemente Kaufman, 1985 extrapola los resultados obtenidos en ratones, en los que se induce aneuploidía por la ingesta de etanol o sus metabolitos a lo que puede ocurrir en el caso del hombre.

La presencia de niños afectados en parejas jóvenes puede también estar relacionado con un mosaicismo críptico en padres fenotípicamente normales (Uchida, 1985), o por otras circunstancias como división prematura del centrómero (Fitzgerald, 1986).

#### 1.6. DATOS CLINICOS.

Los individuos con Síndrome de Down están afectados de una amplia gama de anomalías de índole morfológica y bioquímica, que pueden afectar a diferentes órganos y sistemas (revisiones en Warkany, 1966; Hamerton, 1971; Smith y Berg, 1976; Burgio y Fraccaro, 1981; Shapiro, 1983).

Como todas las aneuploidías autosómicas, el Síndrome de Down se caracteriza por:

- Fenotipo Peculiar.
- Malformaciones y/o anomalías asociadas.
- Retraso mental.

A pesar de la no especificidad y de la amplia variabilidad de rasgos (Shapiro, 1983; Langenbeck, 1984), el diagnóstico clínico no resulta difícil de realizar, aunque no siempre se corresponde con el diagnóstico citogenético (Shapiro, 1983). De todos los rasgos asociados al Síndrome ninguno es patognomónico, a excepción del retraso mental y de la trisomía parcial o total del cromosoma 21.

Shapiro (1983) y Langenbeck (1984), justifican la amplia variabilidad de rasgos presentes en el fenotipo Down y la ausencia de especificidad porque lo que ocurre es una inestabilidad amplificada en el desarrollo, fundamentalmente en aquellos rasgos que también son inestables en la población general.

Estos pacientes presentan un retraso en el desarrollo psicomotor desde el momento del nacimiento (Melyn y White, 1973) el IQ es bajo, aunque se mueve dentro de un amplio margen (Zellweger, 1977), marcándose más las diferencias con otros niños a medida que va creciendo. El retraso mental constituye el principal obstáculo para una integración completa en la sociedad. También existe un desarrollo sexual retrasado y con amplias variaciones de unos indivi-

duos a otros (revisión en Smith y Berg, 1976; Burgio y Fraccaro, 1981).

A medida que ha aumentado su esperanza de vida se ha comprobado que estos pacientes tienden a envejecer de forma prematura (por encima de los 30 años), siguiendo un proceso que se asemeja a la enfermedad de Alzheimer, tanto clínica como anatomopatológicamente (Wisniewski, 1985). Este hecho ya fue constatado por Fraser y Mitchell en 1876, siendo posteriormente descrito por otros muchos autores (revisión en Burgio y Fraccaro, 1981).

Se ha encontrado una mayor prevalencia de Síndrome de Down entre los familiares de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Heston, 1977 y 1981; Heyman, 1983; Kay, 1986; Henderson, 1986).

En 1984 Glenner determina la secuencia de aminoácidos de un péptido amiloide cerebrovascular presente en individuos con enfermedad de Alzheimer y en pacientes con Síndrome de Down. Este péptido parece guardar similitud bioquímica e inmunitoquímica con la placa neurítica (Wong, 1985; Master, 1985). Robakis (1987) por hibridación "in situ" localiza el gen que codifica este péptido sobre el cromosoma 21 (banda 21q21). Aunque no se encuentra dentro del segmento responsable del fenotipo Down, un posible efecto de dosis génica puede ser la causa de esta asociación entre Síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer.

Este prematuro envejecimiento puede guardar relación también con la desviación del metabolismo lipoproteico (Burgio y Fraccaro, 1981). Schapiro y cols. (1987) han encontrado una disminución en la utilización de la glucosa cerebral con la edad en pacientes con Síndrome de Down.

En el Síndrome de Down existen problemas de inmunodeficiencia, que se ponen de manifiesto por la tendencia a padecer afecciones (Oster, 1975), elevada frecuencia de portadores de hepatitis B (Ugazio, 1977), mayor predisposición a desarrollar procesos neoplásicos (Miller, 1970) y enfermedades autoinmunes (Fialkow, 1970, 1971; Burgio, 1978 y 1978a; Ugazio, 1981). En el Síndrome de

Down, la frecuencia de leucemia es bastante más alta que en la población general (Miller, 1970; Smith y Berg, 1976; Turc-carel, 1982; Benítez, 1987), así como la presencia de anticuerpos antitiroideos (Baxter, 1975).

Aunque con menos frecuencia y constancia que las anomalías externas, las anomalías internas, que en muchas ocasiones son muy severas, están presentes en el Síndrome de Down. El primer lugar lo ocupan las malformaciones cardíacas (Berg, 1960; Rowe, 1961; Warkani, 1966; Rehder, 1981; Shapiro, 1983; Sánchez Cascos, 1985). Las malformaciones digestivas les siguen en frecuencia aunque a mucha mayor distancia (Warkani, 1966; Rehder, 1981; Shapiro, 1983).

El resto de malformaciones y/o anomalías son menos habituales, pero pueden aparecer afectando a otros órganos y sistemas: sistema nervioso, genito-urinario, etc. (Warkani, 1966; Smith y Berg, 1976; Burgio y Fraccaro, 1981).

Alteraciones en los patrones bioquímicos (Smith y Berg, 1976; Shapiro, 1983). Hematológicos (More, 1982; Miller, 1983; Maccario, 1984, etc.), han sido ampliamente investigados y analizados en un intento de desentrañar la relación que puede existir entre la anomalía cromosómica y el fenotipo Síndrome de Down. Enumerar cada una de las líneas seguidas -alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de los aminoácidos, etc.- se volvería demasiado extenso (para revisión Smith y Berg, 1976; Burgio y Fraccaro, 1981).

#### 1.7. PATOGENIA

Una vez conocido que la causa del Síndrome de Down es debida a una trisomía en el cromosoma 21, el siguiente paso es saber cómo esta autosomopatía se traduce en una serie de alteraciones morfológicas y/o funcionales que conforman el fenotipo Down.

En un individuo portador de aneuploidía autosómica, el desbalance cromosómico producido le ocasionará alteraciones (De Grouchy, 1977), pero no se debe

descartar la existencia de otros factores, entre ellos ambientales, que puedan actuar sobre ese genoma que de por sí ya está alterado.

Según Epstein (1981, 1982 y 1983a), existen una serie de mecanismos por los que el estado trisómico conduciría a un fenotipo alterado en su portador:

**EFFECTO PRIMARIO.-** Consecuencia directa de la dosis génica, al existir tres copias de un gen en lugar de dos. Esta copia extra del gen se puede traducir en una cantidad incrementada de su producto primario (enzima, proteína, etc.). Comprobado con la enzima SOD-1 (superóxido dismutasa 1) (Sichitiu, 1974; Feaster, 1977) en células nucleadas y anucleadas; con la fosforibosilglicinamida sintetasa (PRGS) (Bartley, 1980; Scoggin, 1980); con la cistationina sintetasa (Brattström, 1987). Sin embargo, este efecto primario de la dosis génica no parece explicar por sí mismo el efecto deletéreo del estado aneuploide y es necesario considerar consecuencias secundarias o funcionales de las alteraciones cuantitativas en los productos de síntesis de los genes (Epstein, 1981).

**EFFECTOS SECUNDARIOS-INDIRECTOS.-** Se entiende por tales las alteraciones que se producen en los productos de los genes situados en otros cromosomas distintos del que está en aneuploidía (Nadler, 1967; Hsia, 1968). Sin embargo, de análisis realizados en este sentido, no parecen indicar que este mecanismo justifique la patogenia del fenotipo aneuploide (Weil, 1979; Van Keuren, 1982).

**EFFECTOS SECUNDARIOS DIRECTOS.-** Estos efectos están directamente relacionados con las funciones de los productos génicos mismos, es decir, cambios en los sistemas metabólicos y/o fisiológicos en los que participan los productos génicos que sabemos se encuentran en cantidades incrementadas.



Las consecuencias que se producen serán diferentes según el producto del gen: si éste es una enzima que participa en otras reacciones metabólicas, si forma parte de una estructura organizada (membrana, organelo, etc.), forma complejos con otros constituyentes celulares o es una proteína reguladora que actúa en otro punto del genoma.

Todo lo mencionado anteriormente, las consecuencias metabólicas y bioquímicas de la aneuploidía, se han realizado sobre células (fundamentalmente hematies y fibroblastos), lo que supone una limitación a la hora de establecer la patogenia de las anomalías cromosómicas, puesto que muchas ocurren durante la época del desarrollo. Por este motivo, se han desarrollado modelos experimentales en animales (Epstein, 1981). Para ello, se utiliza el cromosoma 16 del ratón en el que se han localizado algunos genes que se encuentran también en el cromosoma 21 del hombre (Cox, 1984; Reeves, 1987). Los resultados que se obtengan con estos modelos animales, podrían resolver algunas incógnitas de la patogenia del Síndrome de Down.

#### 1.8. OBJETIVOS.

Para la realización del presente estudio, se han perseguido los siguientes objetivos:

- 1) Elaboración de una amplia muestra, en población española, de pacientes con trisomía 21. Para ello se han seleccionado todos los casos con este diagnóstico citogenético.
- 2) Sobre esta población seleccionada se pretende obtener la frecuencia real de las diferentes variantes citogenéticas y conocer si el comportamiento epidemiológico es diferente.
- 3) Otro punto a desarrollar ha sido conocer la incidencia y recurrencia de la trisomía 21, en una muestra de Diagnóstico Prenatal.
- 4) Desde un punto de vista clínico se han estudiado los antecedentes peri y postnatales. Para ello se ha tenido en cuenta el desarrollo del parto, el embarazo, así como la frecuencia y tipo de malformaciones asociadas y las posibles causas de mortalidad.
- 5) Otro objetivo ha sido conocer el comportamiento de determinados factores, desde una perspectiva epidemiológica y así intentar establecer una relación entre éstos y la etiología del Síndrome de Down.

## **PACIENTES Y METODOS**

## 2.1. PACIENTES.

## 2.2. METODOS.

### 2.2.1. TECNICAS CITOGENETICAS.

- 2.2.1.1. TECNICA CONVENCIONAL.
- 2.2.1.2. TECNICAS DE BANDEO.
- 2.2.1.3. ESTUDIO DE FIBROBLASTOS EN PIEL.
- 2.2.1.4. ESTUDIO EN LIQUIDO AMNIOTICO (L.A.).
- 2.2.1.5. ESTUDIO EN BIOPSIA CORIAL.
- 2.2.1.6. NOMENCLATURA Y CLASIFICACION CITOGENETICA.

### 2.2.2. ESTUDIO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO.

- 2.2.2.1. RECOGIDA Y CODIFICACION DE DATOS.
- 2.2.2.2. HISTORIA CLINICA.
  - 2.2.2.2.1. DATOS GENERALES O DE FILIACION.
  - 2.2.2.2.2. ANTECEDENTES PERSONALES DEL PROBANDUS.
  - 2.2.2.2.3. EMBARAZO.
  - 2.2.2.2.4. PARTO.
  - 2.2.2.2.5. EXPLORACION FISICA.
  - 2.2.2.2.6. ESTUDIO CITOGENETICO.
- 2.2.2.3. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO.
  - 2.2.2.3.1. ANTECEDENTES FAMILIARES.
  - 2.2.2.3.2. ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS DE LA MADRE.
  - 2.2.2.3.3. ARBOL GENEALOGICO.

### 2.2.3. TRATAMIENTO INFORMATICO Y ESTADISTICO DE LOS DATOS.

- 2.2.3.1. TRATAMIENTO INFORMATICO.
  - 2.2.3.1.1. CONFECCION DE LA BASE DE DATOS.
  - 2.2.3.1.2. ORDENADORES.

**2.2.3.2. TRATAMIENTO ESTADISTICO.**

**2.2.3.2.1. CLASIFICACION DE MUESTRA MUESTRA PARA EL  
ANALISIS ESTADISTICO.**

**2.2.3.2.2. ANALISIS ESTADISTICO.**

**2.2.3.2.2.1. SOFTWARE.**

**2.2.3.2.2.2. ESTADISTICA.**

## 2.1. PACIENTES.

Para nuestro estudio se han seleccionado todos los pacientes que, con diagnóstico de Síndrome de Down, han acudido a tres centros de Genética.

El número total de casos recogidos fue de 1825.

El estudio citogenético confirmó el diagnóstico en 1713 pacientes.

En 97 casos no se pudieron obtener resultados citogenéticos, debidos en su mayoría a fallos en el crecimiento del cultivo o a la mala recogida de la muestra de sangre.

Quince individuos estaban duplicados y habían sido estudiados en más de un centro.

Doce casos fueron diagnosticados prenatalmente. Estos últimos están incluidos dentro de los 1713 con estudio citogenético.

La casuística procede de tres centros diferentes de Genética:

- Servicio de Genética (Fundación Jiménez Díaz).
- Instituto de Genética (Consejo Superior de Investigaciones Científicas).
- Departamento de Pediatría. Laboratorio de Citogenética. (Hospital materno-infantil de la C.S. "Nuestra Señora de Covadonga").

El Servicio de Genética de la F.J.D. y el C.S.I.C. se encuentran en Madrid. El tercer laboratorio de citogenética está ubicado en Oviedo.

Entre los dos primeros existen una serie de características muy similares:

- 1.- Ambos tienen la misma antigüedad. Su puesta en marcha fue en los años 1963-1964.
- 2.- Los pacientes que acuden a consulta en estos centros son muy heterogéneos en cuanto a su procedencia, edad a la consulta, etc.

3.- Ambos Centros son autónomos y no están adscritos a ningún servicio de Ginecología, Pediatría, Maternidad, etc.

4.- La tercera fuente de datos, el laboratorio de citogenética de la C.S. Ntra Sra. de Covadonga, es de creación más reciente (1975) y está adscrito a un Departamento de Pediatría.

La rutina metodológica y de recogida de datos seguida para la consecución del diagnóstico de un paciente, es similar en los tres centros, basándose en:

- 1.- Antecedentes personales del probandus.
- 2.- Antecedentes familiares. Arbol genealógico.
- 3.- Estudio citogenético.

## 2.2. METODOS.

### 2.2.1. TECNICAS CITOGENETICAS.

El estudio citogenético ha sido realizado en todos los casos en linfocitos de sangre periférica (según la técnica de Moorhead, 1960). En algún caso de mosaicismo también se ha realizado estudio citogenético de fibroblastos de piel.

El número de metafases analizadas es siempre superior a 20; en concreto, en los casos en los que se detectó una línea celular con diferente dotación cromosómica.

En ocasiones, el estudio citogenético se ha hecho extensivo a los padres y/o a otros familiares del probandus, con el fin de conocer si éstos eran portadores cromosómicamente normales. Este criterio es seguido fundamentalmente

en:

- Casos de translocaciones recíprocas.
- Casos de translocaciones robertsonianas.
- Algunos mosaicismos.
- En ciertos casos de trisomía primaria o regular.

#### 2.2.1.1. TECNICA CONVENCIONAL.

Realizada en linfocitos de sangre periférica (según técnica de Moorhead, 1960). El método utilizado es el siguiente:

Se ponen a cultivar 8 gotas de sangre periférica, previamente heparinizada, en un frasco estéril que contiene 5 cc de medio RPMI-1640 al que se le ha añadido L-Glutamina al 1,5%, Hepes Buffer (pH 7,3) al 1,5%, Penicilina-Streptomicina (Gibco) al 1,5% y 11% de suero de ternera recién nacida.

El cultivo se realiza en estufa, a 37°C, durante 72 horas, añadiendo 0,5 ml de Colcemid (Gibco) 2 horas antes de su recogida.

Después de una primera centrifugación, se somete el cultivo a un choque hipotónico (ClK al 0,56%) y a tres pases de fijador Carnoy (Metanol-acético en la proporción 3:1).

Las preparaciones se realizan sobre un portaobjetos con dos gotas de Acido Acético al 40% y se tiñen con Giemsa al 2,5% durante 15 minutos.

#### 2.2.1.2. TECNICA DE BANDAS GTG.

A partir del año 1972 se incorpora en todos los casos la técnica de bandas G de forma rutinaria en el diagnóstico citogenético, puesto que supone un grado de mayor precisión. Actualmente se utiliza la modificación de Seabright (1974).

Se utilizan extensiones de más de 96 horas. Estas extensiones se sumer-



gen en tripsina EDTA caliente a 37°C durante 7-10 segundos. Este tiempo es variable en función de la vejez de los portas. Posteriormente se lavan en agua destilada.

La tinción se realiza con una solución Leishman: Metanol (150 mg de Leishman en 100 cc de metanol), disuelto posteriormente en Hepes Buffer (pH 6,8) en proporción 1:3. El tiempo de tinción es de 3 minutos.

#### 2.2.1.3. ESTUDIOS EN FIBROBLASTOS DE PIEL.

Este tipo de estudio se ha realizado en casos de mosaïcismo, para valorar el porcentaje de células trisómicas/células normales.

Se realiza por medio de explantos obtenidos a partir de una biopsia de piel.

Este explanto se coloca en el fondo de un frasco de cultivo tipo Corning dejándolos secar durante 1/2 hora. Pasado este tiempo, se añaden 5 cc de medio F-10 suplementado con L-Glutamina al 1%, Hepes Buffer (pH 7,3) al 1,5%, Penicilina-Streptomicina al 1,5% y Suero de ternera fetal al 15%.

El tiempo de cultivo varía de 2 a 4 semanas, siguiendo a continuación el mismo proceso descrito para el cultivo de células amnióticas (2.2.1.4.).

#### 2.2.1.4. ESTUDIO EN LIQUIDO AMNIOTICO. (12 casos)

Esta técnica se utiliza para conocer el cariotipo fetal en el segundo trimestre de gestación, alrededor de las 16 semanas de embarazo (Ramos, 1980b).

Una vez extraído el líquido amniótico por punción transabdominal, en condiciones estériles, se centrifuga decantando el sobrenadante y dejando el botón celular para su posterior cultivo.

Estas células amnióticas se cultivan en dos frascos cerrados, uno tipo Corning de 25 cc y otro, más pequeño de 10 cc, plano tipo Leighton. El medio utilizado es F-10 (Gibco), al que se añade L-Glutamina al 1,5%, penicilina-

Streptomycin al 1,5%, Hepes Buffer (pH 7,3) al 1,5% y suero fetal al 30%.

El tiempo de cultivo puede durar de 2 a 5 semanas, cambiando el medio dos veces por semana.

Tres días antes de su sacrificio se tripsiniza con Tripsina Edta (Gibco) con objeto de extender las células amnióticas sobre la superficie del frasco y aumentar así el número de divisiones celulares.

Para la obtención del cariotipo se despegan las células del frasco con Tripsina Edta, aplicando posteriormente un choque hipotónico de ClK al 0,56% en agua destilada. La fijación se hace con Carnoy, tiñendo posteriormente las preparaciones con Giemsa al 2,5% durante 15 minutos.

#### 2.2.1.5. ESTUDIO EN BIOPSIA DE CORION.

Mediante esta técnica (Simón, 1983; Ramos 1984), se obtiene el cariotipo fetal en el primer trimestre de gestación. Las vellosidades coriales se obtienen por vía vaginal o transabdominal, a través de una biopsia realizada con una cánula rígida de 1,6 mm de diámetro y 14 cm de longitud, succionando el material con una jeringa de 10 cc.

El tejido corial extraído se deposita sobre una placa de Petri con medio de cultivo al que se le ha añadido Penicilina-Streptomycin (Gibco) 1,5%, Hepes Buffer (pH 7,3) al 1,5% y heparina sódica al 1%. Se seleccionan las vellosidades de otros materiales que las acompañan, bajo una lupa binocular de 10 X de aumento. Una vez limpias, las vellosidades se pasan a un frasco con 5 cc del mismo medio utilizado en su recogida al que se le añade 0,5 cc de Colcemid. A continuación se incuban a 37° C en estufa de CO<sub>2</sub> (frasco abierto) durante 2 horas.

Pasado este tiempo, se decanta el medio con una pipeta Pasteur y se añade 2 ml de ClK al 0,56% durante 10 minutos, y se lavan dos veces con fijador (3 metanol/1 acético) dejando el material 24 horas a 10° C.

Para hacer las preparaciones, previamente se trocean ligeramente las vellosidades, finalmente se recoge cada trozo por separado y se deposita en un pocillo de una placa microtiter. Se añaden 2 ó 3 gotas de ácido acético al 60% durante un minuto. A continuación se extienden en portas calentados previamente a 40° C. La tinción se hace con Giemsa al 2,5% durante 10 minutos.

#### 2.2.1.6. NOMENCLATURA Y CLASIFICACION CITOGENETICA.

Las alteraciones encontradas a lo largo de este estudio, se clasifican y definen del siguiente modo:

##### a) Trisomía libre, primaria o regular.

El número de cromosomas en el cariotipo del probandus es de 47, existiendo tres acrocéntricos del par 21.

Fórmula cromosómica 47,XX+21 ó 47,XY+21.

##### b) Trisomía por translocación D/G.

Uno de los cromosomas 21 en exceso está unido a nivel centromérico a un cromosoma del grupo D (cromosoma 13, 14 ó 15). El número de cromosomas del cariotipo es de 46.

La fórmula cromosómica puede ser: 46,XX,-13+t(13;21)

46,XY,-14+t(14;21)

46,XX,-15+t(15;21)

##### c) Trisomía por translocación G/G.

El cromosoma en exceso está unido a nivel centromérico a otro cromosoma del par 21 ó 22. Cuando la fusión céntrica ha ocurrido entre los cromosomas 21, esta variante citogenética es prácticamente indiferenciable del isocromosoma 21. El probandus tiene 46 cromosomas.

La fórmula cromosómica es: 46,XY+t(21;21) ó 46,XX+t(21;22).

##### d) Translocaciones recíprocas.

Son situaciones mucho menos frecuentes que las anteriores, en las cuales

el material del cromosoma 21 en exceso puede estar translocado a cualquiera de los cromosomas del cariotipo distintos de los del grupo D y G.

e) Mosaicos.

Se define como mosaico la presencia de dos o más líneas celulares con diferente cariotipo en un mismo individuo.

La fórmula cromosómica es: 46,XX/47,XX+21 ó 46,XY/47,XY+21.

f) Translocaciones en mosaico.

Una de las líneas celulares presenta una translocación entre dos cromosomas y la otra es cromosómicamente normal.

g) Asociación con otras anomalías cromosómicas.

Casos de doble aneuploidía. Fórmula cromosómica 48,XXY+21. 48,XX+13+21.

h) Trisomía 21 con microcromosoma o cromosoma marcador.

Un microcromosoma es un pequeño trozo de material cromosómico que se detecta durante el estudio citogenético en todas o en algunas de las metafases analizadas. Su condición es muy heterogénea, de tamaño menor que un cromosoma del grupo G puede estar o no satelitado, tener o no centrómero y en la mayoría de las ocasiones es imposible trazar su procedencia por las dificultades que entraña su identificación.

## 2.2.2. ESTUDIO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO.

### 2.2.2.1. RECOGIDA Y CODIFICACION DE DATOS.

Cada historia por nosotros seleccionada se pasó a una hoja de protocolo en la que la información se considera dividida en cuatro grandes bloques. Esto nos permite, entre otras cosas, disponer de un archivo personal y abierto que en cualquier momento pueda ser consultado, o al que se le puedan añadir datos recogidos con posterioridad.

El diseño de la hoja de protocolo fue según el modelo adjunto. (Anexo 1).

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO.SINDROME DE DOWN (Anexo 1)DATOS GENERALES Y DE FILIACION

APELLIDOS \_\_\_\_\_ NOMBRE \_\_\_\_\_

DOMICILIO \_\_\_\_\_ TELEFONO \_\_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_\_

1. Nº DE HISTORIA 2. LUGAR DE NACIMIENTO MATERNO  3. LUGAR DE NACIMIENTO PATERNO ANTECEDENTES PERSONALES DEL PROBANDUS

MOTIVO DE CONSULTA \_\_\_\_\_ ENVIADO POR \_\_\_\_\_

4. LUGAR NACIMIENTO PROBANDUS  EDAD AL DIAGNOSTICO CITOGENETICO \_\_\_\_\_5. FECHA DE NACIMIENTO  6. EXITUS ☐DATOS PERINATALESA) EMBARAZO7. FECHA ULTIMA REGLA  8. AMENAZA DE ABORTO ☐9. TRATAMIENTO ☐ 10. PATOLOGIA PRENATAL B) PARTO11. EDAD FETAL  12. TIPO DE PARTO ☐13. SEXO ☐ 13. PESO 

15. COMPLICACIONES DEL PARTO \_\_\_\_\_

C) EXPLORACION FISICA16. FENOTIPO ☐ 17. MALFORMACIONES ASOCIADAS 18. CITOGENETICA: PROBANDUS ☐ MADRE ☐ PADRE ☐ANTECEDENTES FAMILIARES19. CONSANGUINIDAD ☐20. EDAD MATERNA AL NACIMIENTO  21. EDAD PATERNA AL NACIMIENTO 22. EDAD MATERNA AL HISTORIAR  23. EDAD PATERNA AL HISTORIAR 24. PATOLOGIA MATERNA  25. PATOLOGIA PATERNA

ANTECEDENTES GINECOLOGICOS Y OBSTETRICOS DE LA MADRE (Anexo 1 Cont.)

- |   |  |
|---|--|
| 26. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES <input type="checkbox"/> | 27. EDAD DE LA MENARQUIA <input type="text"/>      |
| 28. CICLOS MENSTRUALES <input type="checkbox"/>         | 29. Nº DE GESTACIONES <input type="text"/>         |
| 30. NACIDOS VIVOS <input type="text"/>                  | 31. ABORTOS ESPONTANEOS <input type="text"/>       |
| 32. Nº MORTINATOS <input type="text"/>                  | 33. Nº MALFORMADOS <input type="text"/>            |
| 34. HERMANOS DOWN <input type="checkbox"/>              | 35. ABORTOS ESPONT.ANTERIORES <input type="text"/> |
| 36. ABORTOS ESPONT.POSTERIORES <input type="text"/>     | 37. ORDEN DEL PROBANDUS <input type="text"/>       |
| 38. INTERVALO INTERGENESICO <input type="text"/>        |  |

ARBOL GENEALOGICO

- |  |  |
|--|--|
| 39. PATOLOGIA DE PRIMER<br>GRADO EN HEMBRAS <input type="text"/> | 40. PATOLOGIA DE PRIMER<br>GRADO EN VARONES <input type="text"/> |
| 41. HERMANOS DOWN <input type="checkbox"/>                       | 42. TOTAL FRATRIA <input type="text"/>                           |
| 43. PATOLOGIA MATERNA<br>DE 2º GRADO <input type="text"/>        | 44. PATOLOGIA PATERNA<br>DE 2º GRADO <input type="text"/>        |
| 45. DOWN FAMILIA MATERNA <input type="checkbox"/>                | 46. DOWN FAMILIA PATERNA <input type="checkbox"/>                |
| 47. TOTAL TAMAÑO FAMILIAR <input type="text"/>                   |  |
| 48. MALFORMACIONES EN<br>FAMILIA 3º GRADO <input type="text"/>   | 49. DOWN EN TERCER GRADO <input type="checkbox"/>                |
| 50. OTRA PATOLOGIA EN<br>FAMILIA 3º GRADO <input type="text"/>   | 51. TOTAL FAMILIA EN<br>TERCER GRADO <input type="text"/>        |

OTROS

- |  |  |
|--|--|
| 52. TRABAJO MATERNO <input type="checkbox"/> | 53. TRABAJO PATERNO <input type="checkbox"/> |
|--|--|

OBSERVACIONES


---



---



---



---



---

El número total de variables que fueron finalmente codificadas fue de 53. Con vistas al posterior tratamiento informático, a los posibles valores de cada una de las variables se le asignó un código determinado. El tipo de codificación asignada a las variables fue de tipo numérico, puesto que así lo exigía el paquete de programas que posteriormente pensábamos utilizar. En todas las situaciones el criterio ha sido uniforme.

Las variables codificadas se pasaban a unas hojas especiales (Anexo 2), que son una versión a mayor tamaño de lo que es una ficha perforada de ordenador. Están formadas por cuadrículas (30 filas por 80 columnas). En la cabecera de la hoja figura el nombre de las variables consideradas y, debajo, los valores en caracteres numéricos sin dejar espacios blancos. Este paso es primordial para construir la matriz que constituye la base de datos.

#### 2.2.2.2. HISTORIA CLINICA.

Los cuatro apartados de que consta el protocolo de estudio y los diferentes valores de codificación asignados a cada una de las variables son los siguientes:

##### 2.2.2.2.1. DATOS GENERALES O DE AFILIACION.

- Nombre y apellidos del probandus.
- Domicilio familiar y número de teléfono.

Estas dos primeras variables no fueron pasadas a la hoja codificada.

**VARIABLE 1.-** Número de historia del Servicio de Genética que procede. Se ha respetado el número real de la historia pero codificándola en seis dígitos. Esto nos permite separar las tres casuísticas, siempre que sea necesario localizar cualquier historia en la base de datos. Códigos:

F.J.D. ....	000002-008493
L. Amnióticos ....	100476-107450
Biopsias de Corion ....	200021-200204
C.S.I.C. ....	670007-850335
C.S. "Ntra. Sra. de Covadonga" ...	300001-301695

[illegible]



**VARIABLES 2 Y 3.-** Lugar de origen de los padres. Para ello hemos utilizado el código telefónico provincial si el individuo provenía de zona urbana.

Cuando el lugar de origen era rural la codificación era 992.  
Si era extranjero, 998.  
No constaba el lugar de origen, 999.

#### 2.2.2.2.2. ANTECEDENTES PERSONALES DEL PROBANDUS.

- Motivo de consulta.
- Enviado por: Servicio Clínico. (Pediatría, neurología). Hospital, Centro institucionalizado.

Estas dos variables constaban en la hoja de protocolo, pero no en las hojas codificadas.

**VARIABLE 4.-** Lugar de nacimiento del probandus. El mismo criterio que seguíamos para el origen de los padres.

**VARIABLE 5.-** Fecha de nacimiento. Se recogió día/mes/año, así como la edad al diagnóstico citogenético, puesto que en muchas ocasiones la fecha de nacimiento y la edad a la que se realizó el diagnóstico están muy distanciadas.

**VARIABLE 6.-** Edad a la que se ha producido el exitus (si es que éste ha ocurrido).

Edad	Codificación
24 horas	1
48 h	2
72 h	3
1 mes	4
6 meses	5
1 año	7
2 años	8
Vivo	6
No consta	9

## 2.2.2.2.3. EMBARAZO.

VARIABLE 7.- Fecha de la última regla (FUR), fundamentalmente mes y año.

VARIABLE 8.- Amenaza de aborto: Se ha recogido si el embarazo ha cursado con amenaza de aborto o nó.

. Normal .....	1
. Amenaza de aborto ..	2
. No consta .....	9

VARIABLE 9.- Tratamiento.

- No tratamiento ....	0
- Gestágenos .....	1
- Reposo .....	2
- Gestágenos y reposo .	3
- No consta .....	9

VARIABLE 10.- Patología perinatal. En esta variable están incluidas todas las entidades morbosas que han podido alterar el desarrollo normal de la gestación; drogas, radiaciones, patología infecciosa, enfermedades maternas (diabetes, tiroidopatías, etc.). Para codificar este apartado nos hemos basado en los códigos que figuran en la Clasificación Internacional de Enfermedades O.P.S./O.M.S. (1975).

## 2.2.2.2.4. PARTO.

VARIABLE 11.- Edad fetal. Esta variable constaba en las historias de forma heterogénea. En 344 casos figuraba en semanas de gestación. En 631 casos figuraba bajo la denominación: prematuro/a término/postmaduro. El criterio seguido ha sido:

Prematuro .....	01
A término 38-42 semanas	02
Postmaduro 42 semanas	03
No constaba .....	09

Cuando venía en semanas de gestación se hacía constar como tal (35,36,37 etc.). Para homogeneizar la información en esta variable se reservaron dos dígitos.

VARIABLE 12.- Tipo de parto.

- Normal o eutócico ....	0
- Distócico .....	8
- Cesárea .....	5
- Gemelar .....	6
- Forceps .....	1
- Ventosa .....	2
- Malgas .....	3
- Podálica .....	4
- No consta .....	9

VARIABLE 15.- Complicaciones durante el parto.

- Hipotonía .....	1
- Ictericia .....	2
- Anoxia .....	3
- Hemorragia intraparto .....	4
- Incompatibilidad Rh .....	5
- Incompatibilidad Rh y anoxia .....	6
- Hipotonía y anoxia .....	7
- Hipotonía e ictericia .....	8
- No consta .....	9
- Sin complicaciones .....	0

2.2.2.2.5. EXPLORACION FISICA.

VARIABLE 13.- Sexo.

- Hembra .....	1
- Varón .....	2
- No consta .....	9

VARIABLE 14.- Peso al nacimiento. Esta variable fue codificada reservándose cuatro dígitos, recogiendo el peso en gramos.

VARIABLE 16.- Fenotipo.

Al tratarse de un Síndrome con rasgos de presentación constantes y fácilmente reconocibles, en la mayoría de las historias no figuran de forma

detallada. Por otra parte, el diagnóstico clínico de Down viene ya dado por el médico que le envía. Por ello, no ha sido posible analizar todos y cada uno de los signos que definen el Síndrome de Down (Smith y Berg, 1976), sino que nos hemos limitado a hacer constar si el fenotipo de Down era o no típico (en las historias en que esto era factible).

- Típico .....	1
- No típico .....	2
- No consta .....	9

#### VARIABLE 17.- Malformaciones congénitas.

Bajo este parámetro se recogen las malformaciones y anomalías congénitas asociadas al Síndrome de Down.

Códigos de la O.P.S./O.M.S. (1975) del número 740,0 al 759,9, así como cualquier otra patología asociada, en cuyo caso se asignará el código adecuado.

No patología alguna asociada es	0000
No consta el dato	9999

#### 2.2.2.2.6. ESTUDIO CITOGENÉTICO.

##### VARIABLE 18.- Citogenética.

Resultados del estudio citogenético en el probandus y el de los familiares si se ha realizado. La codificación asignada fue:

- Trisomía primaria o regular .....	1
- Trisomía por translocación D/G ..	2
- Trisomía por translocación G/G ..	3
- Mosaicos .....	4
- Translocaciones recíprocas .....	5
- Down/otra aneuploidía .....	6
- Translocación en el mosaico .....	7
- Marcadores .....	8
- No consta .....	9

## 2.2.2.3. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO.

## 2.2.2.3.1. ANTECEDENTES FAMILIARES.

## VARIABLE 19.- Consanguinidad o posibilidad de endogamia.

- Si consanguinidad .....	1
- No consanguinidad .....	2
- Endogamia .....	3
- No consta .....	9

## VARIABLES 20 A 23.- Edades parentales.

- Edad materna y paterna al nacimiento del probandus.
- Edad materna y paterna al momento de la consulta citogenética.

## VARIABLES 24 Y 25.- Patología parental.

- Patología de los padres, no directamente relacionada con la gestación del niño afecto. Codificación de la O.M.S./O.P.S.

## 2.2.2.3.2. ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS DE LA MADRE.

## VARIABLE 26.- Anticonceptivos.

- Utilización de anticonceptivos hormonales en un periodo previo de 1 año al nacimiento del probandus.

- Si anticonceptivos .....	1
- No anticonceptivos .....	2
- No consta .....	9

## VARIABLE 27.- Edad materna a la menarquia.

## VARIABLE 28.- Tipos de ciclos menstruales.

- Normales .....	0
- Baches amenorreicos .....	1
- Ciclos cortos .....	4
- Dismenorrea .....	2
- Metrorragias .....	3
- No consta .....	9

**VARIABLES 29 a 36.- Historia obstétrica.**

- 29.- Número de gestaciones y cómo finalizaron.
- 30.- Nacidos vivos.
- 31.- Abortos espontáneos.
- 32.- Mortinatos (aquellos que nacen muertos o mueren en las primeras 24 horas).
- 33.- Malformados (otros malformados aparte del probandus).
- 34.- Existencia de otro afecto Síndrome de Down.
- 35 y 36.- Abortos espontáneos inmediatamente anteriores o posteriores al nacimiento del probandus.

**VARIABLE 37.-** Orden que ocupa el niño afecto en el total de gestaciones habidas.

**VARIABLE 38.-** Intervalo intergenésico. Periodo en años entre el último embarazo y el nacimiento del individuo afecto.

**2.2.2.3.3. ARBOL GENEALÓGICO.**

El mayor problema metodológico en la codificación surgió en este apartado, pues resulta bastante complejo pasar la información heterogénea del árbol genealógico a una forma esquemática con un lenguaje informatizado que "entienda" el ordenador. Para ello, el árbol genealógico lo hemos dividido en tres partes.

**VARIABLES 39, 40, 41 Y 42.**

1.- Malformaciones y Patología de la fratria del probandus (parientes en primer grado).

**VARIABLES 43, 44, 45, 46 Y 47.**

2.- Malformaciones y Patología de la familia en 2º grado (tíos y abuelos), recogiendo de forma separada los familiares paternos y maternos.

**VARIABLES 48, 49, 50 Y 51.**

3.- Malformaciones y Patología de la familia en tercer grado y más. La

información aquí recogida lo está de forma más imprecisa.

La información de otros casos de Síndrome de Down en la familia también se ha recogido de forma específica.

#### VARIABLES 52 Y 53. Otros aspectos.

Actividad laboral del padre y/o de la madre realizada durante los cinco años anteriores a la gestación del niño afecto, considerando la posible toxicidad o no del mismo.

Tóxico .....	1
No tóxico .....	2
No consta .....	9

### 2.2.3. TRATAMIENTO INFORMÁTICO Y ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

#### 2.2.3.1. TRATAMIENTO INFORMÁTICO.

##### 2.2.3.1.1. CONFECCION DE LA BASE DE DATOS.

Una vez que todas las historias estuvieron codificadas de la forma expuesta previamente, pasamos a confeccionar un archivo de datos.

Para introducir los datos al disco del ordenador, se utilizó un terminal del Centro de Proceso de Datos de la Universidad Complutense de Madrid.

Previamente se habrá confeccionado una máscara de pantalla, en la que figuran las 53 variables consideradas por nosotros. Este sistema de entrada de datos, aunque resulta laborioso, evita cometer más errores que el de fichas perforadas, que era la otra opción posible para confeccionar nuestro archivo.

A medida que se iba obteniendo la matriz, se corregían los errores cometidos, ya que el cambio de valor de un número por otro o de que éstos estuviesen bailados de sitio, puede suponer una alteración importante de los valores estadísticos posteriormente analizados.

#### 2.2.3.1.2. ORDENADORES.

En la confección de la base de datos así como la realización de la mayor parte de los cálculos estadísticos, se ha utilizado un ordenador IBM-370 del Centro de Procesos de Datos de la Universidad Complutense de Madrid.

Otro tipo de ordenador, el IBM-PC-XT, nos ha servido para obtener cálculos más simples y para la obtención de gráficos.

#### 2.2.3.2. TRATAMIENTO ESTADISTICO.

##### 2.2.3.2.1. CLASIFICACION DE MUESTRA MUESTRA PARA EL ANALISIS ESTADISTICO.

La población afecta de Síndrome de Down recogida por nosotros no ha sido tratada de forma global a efectos de análisis estadístico, siendo desglosada en subgrupos en base a tres criterios:

- a) Motivo de consulta.
- b) Por los resultados del estudio citogenético.
- c) Por la procedencia.

##### a) MOTIVO DE LA CONSULTA. GRUPO A.

Los pacientes aquí incluidos son los que acuden a un Centro de Genética con diagnóstico clínico de Síndrome de Down, a petición de Hospitales, Maternidades, etc., con el fin de corroborar el diagnóstico clínico y filiar a qué variante citogenética pertenece.

El total de casos recogidos es de 1.646 en el que van incluidos la totalidad de la casuística del C.S.I.C., la de C.S. Ntra. Sra. de Covadonga y una parte de los casos del Servicio de Genética de la F.J.D., recogién dose desde el comienzo de la puesta en funcionamiento de todos ellos hasta Diciembre de 1985.

En 74 casos no pudo confirmarse el diagnóstico de presunción por no crecer el cultivo, etc., quedando 1572 casos útiles.



GRUPO B. Los individuos aquí incluidos proceden todos de la consulta de Diagnóstico Prenatal de la F.J.D.

La información recogida, parte de historias seleccionadas, cuyo motivo de consulta para la realización del estudio prenatal (tanto de L.A. como de B.C.) era haber tenido un hijo anterior afecto de Síndrome de Down. El número de casos fue de 164. Se disponía de resultado citogenético en 141, siendo 23 el número de casos sin cariotipo.

En este grupo se incluyen también los casos de diagnóstico prenatal en los que citogenéticamente se ha demostrado que el feto era portador del Síndrome, número de casos (12 casos) (aunque no hubiera antecedentes de Down).

Esta casuística comprende casos desde el año 1977 hasta el 31 de Diciembre de 1985.

b) POR EL TIPO DE TRISOMIA.

El Grupo A, antes mencionado, se ha subdividido en dos subgrupos, atendiendo al resultado citogenético. Los casos cuyo resultado citogenético es por trisomía primaria o libre. A este subgrupo lo denominamos A1 y representa un total de 1.446.

Un subgrupo A2 que recoge todos los casos con resultado citogenético diferente de la trisomía primaria (translocaciones robertsonianas, recíprocas, mosaicos, etc.). El número fue de 126 individuos.

Dentro del Grupo B se ha hecho también la misma división, obteniéndose dos subgrupos: Subgrupo B1 con 129 casos y Subgrupo B2 con 12 casos.

Por tanto, nuestra casuística a efectos de análisis estadístico y, tras aplicar los criterios arriba mencionados, ha quedado dividida en:

<u>MOTIVO DE CONSULTA</u>	<u>CITOGENETICA</u>
<u>GRUPO A</u>	{ A1 (TRISOMIAS PRIMARIAS) A2 (OTRAS TRISOMIAS)
<u>GRUPO B</u>	{ B1 (TRISOMIAS PRIMARIAS) B2 (OTRAS TRISOMIAS)

El conjunto de ambas poblaciones constituye la población global G, que en determinadas circunstancias será necesario utilizarla como tal (casos 1.713)

Estos grupos y subgrupos así establecidos, van a ser analizados estadísticamente de forma conjunta, individual o comparativamente. Esto será matizado durante la exposición de los resultados.

c) POR LA PROCEDENCIA.

Según el Servicio de Genética donde se recogió la población:

C.S.I.C.	.....	767
F.J.D.	.....	663
LA	.....	136
BC	.....	28
C.S.S.	.....	126

2.2.3.2.2. ANALISIS ESTADISTICO.

2.2.3.2.2.1. SOFTWARE.

Los programas estadísticos utilizados han sido dos:

1.- Paquete de programas BMDP (Biomedical Computer Program) de la Universidad de California, los Angeles, versión 1983, que consiste en una colección de 26 programas divididos en series diferentes, de acuerdo con el tipo de

modelo al que se puede aplicar cada uno de ellos. De éstos, se han seleccionado fundamentalmente dos:

- BMDP2D. Estadística descriptiva. Frecuencia de variables, media, mediana, modo, desviación típica y desviación típica de la media.

- BMDP4F. Tablas de frecuencias o tabulación cruzada.

2.- Programa "epistat", utilizado en ordenador IBM pc-XT.

#### 2.2.3.2.2.2. ESTADISTICA. (Steel, 1985 y Schwartz, 1985)

Estadística descriptiva (media, mediana, moda, distribución de frecuencias de una variable y si ésta es o no normal)

- Test de independencia.

Prueba de  $\chi^2$ .

Prueba exacta de Fischer.

- Test de igualdad de medias.

- Test de bondad de ajuste.

- Test de homogeneidad de muestras.

- Coeficiente de correlación de Spearman.

## **RESULTADOS**

### **3.1. ASPECTOS CITOGENETICOS**

#### **3.1.1. ASPECTOS CITOGENETICOS DE LOS PROBANDI.**

##### **3.1.1.1. TRISOMIAS PRIMARIAS.**

##### **3.1.1.2. TRISOMIAS POR TRANSLOCACION.**

##### **3.1.1.2.1. TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS.**

##### **3.1.1.2.2. TRANSLOCACIONES RECIPROCAS.**

##### **3.1.1.3. TRISOMIAS EN MOSAICO.**

##### **3.1.1.4. DOBLES ANEUPLOIDIAS.**

##### **3.1.1.5. TRISOMIA 21 CON CROMOSOMA MARCADOR.**

#### **3.1.2. ASPECTOS CITOGENETICOS DE LAS FRATRIAS DE LOS PROBANDI.**

#### **3.1.3. INCIDENCIA DE TRISOMIA 21 FETAL DETECTADA POR DIAGNOSTICO PRENATAL.**

### 3.1 ASPECTOS CITOGENETICOS

#### 3.1.1 ASPECTOS CITOGENETICOS DE LOS PROBANDI.

De un total de 1.810 historias recogidas, el estudio citogenético confirmó el diagnóstico clínico en 1.713 casos. En 97 casos no se pudo llegar a establecer el cariotipo por dificultades o errores técnicos (fallos en el crecimiento del cultivo, mala recogida de la muestra de sangre, etc.).

De los 1.713 casos útiles, doce fueron diagnosticados prenatalmente.

En la Tabla 3.I, se exponen globalmente el número y porcentaje de las diferentes variantes citogenéticas encontradas.

TABLA 3.I. TIPOS DE TRISOMIA 21. POBLACION GLOBAL

TIPO DE ALTERACION	N.CASOS	%
<b>ALTERACIONES NUMERICAS</b>		
Trisomía primaria	1.575	92
Trisomía primaria en mosaico	52	3
Subtotal	1.627	95
<b>ALTERACIONES ESTRUCTURALES</b>		
- Translocaciones Robertsonianas.		
. Translocaciones D/G	48	2,8
. Translocaciones G/G	25	1,4
. Translocaciones en mosaico	2	0,1
- Translocaciones recíprocas		
	4	0,2
Subtotal	79	4,5
<b>ASOCIACION CON OTRAS ANOMALIAS CROMOSOMICAS</b>		
Doble aneuploidía	3	0,2
Trisomía primaria con cromosoma marcador	4	0,2
Subtotal	7	0,4
<b>TOTAL</b>	<b>1.713</b>	<b>99,9</b>

El hecho de disponer de un tamaño de muestra considerable nos facilita establecer una subdivisión en grupos, atendiendo al motivo de la consulta y a las características citogenéticas. Esta separación en grupos nos permite un mejor tratamiento estadístico, y, en consecuencia, obtener unos resultados rigurosos.

La subdivisión, como ya se apuntaba en el capítulo correspondiente a pacientes y metodología, se hace tomando como base el par de criterios siguientes:

- a) Motivo de consulta.
- b) Variante citogenética.

#### a) MOTIVO DE CONSULTA

Con arreglo a este criterio subdividimos la muestra total en dos grupos:

##### Grupo A:

Conjunto de individuos ya diagnosticados clínicamente de Síndrome de Down y que acuden a consulta en demanda de confirmación citogenética de su fenotipo (1.572 casos).

##### Grupo B:

Conjunto de aquellos pacientes Síndrome de Down diagnosticados clínicamente y cuya madre acude, en un embarazo posterior, en demanda de diagnóstico prenatal (L.A. o B.C) (129 casos).

En este grupo se incluyen, además, los casos de fetos afectados detectados mediante este tipo de estudio (12 casos).

**b) VARIANTE CITOGENETICA**

Cada uno de los grupos anteriores A y B, se subclasifican a su vez, de acuerdo con el tipo citogenético, del siguiente modo:

**Grupo A:****Subgrupo A1:**

Lo constituyen los casos por trisomía primaria, la de mayor frecuencia de aparición.

Su fórmula cromosómica es : 47,XX+21 ó 47,XY+21 (foto 1).

Se han registrado, en nuestro trabajo un total de 1.446 casos.

**Subgrupo A2:**

Lo constituyen el resto de variantes citogenéticas (mosaicos, translocaciones robertsonianas y recíprocas, trisomías 21 con cromosoma marcador).

Se han registrado un total de 12 casos.

**Grupo B:**

Se subclasifica en B1 y B2 con los mismos criterios citogenéticos que en el grupo A. Los casos registrados en los subgrupos B1 y B2 son respectivamente de 129 y 12.

Los subgrupos A2 y B2 comprenden una gran proporción de casos heredados, lo que hace suponer que su comportamiento poblacional pueda ser diferente del de las trisomías primarias (A1 y B1).

Los resultados citogenéticos para ambos grupos se exponen en la Tabla 3.II. En ella figuran el número total de casos para cada anomalía y porcentaje para cada grupo de población.

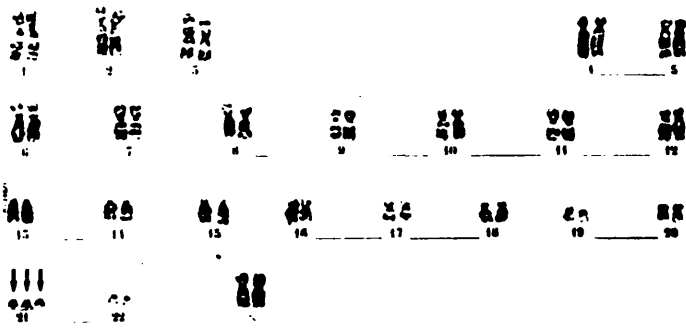


TABLA. 3.11 RESULTADOS CITOGENETICOS COMPARATIVOS ENTRE LOS GRUPOS A Y B.

CITOGENETICA	MOTIVO DE CONSULTA	GRUPO A		GRUPO B		
		N. CASOS	%	Subgrupo B1	N. CASOS	%
Subgrupo A1	TRISOMIAS PRIMARIAS	1.446	92	Subgrupo B1	129	91,5
	TRISOMIAS TRANSLOCACION					
	- Translocaciones D/G	42	2,7		6	4,3
	- Translocaciones D/G	22	1,4		3	2,1
	- Translocaciones en mosaico	2	0,1		0	0
Subgrupo A2	- Translocaciones recíprocas	2	0,2	Subgrupo B2	1	0,7
	- Trisomias en mosaico	51	3,2		1	0,7
	- Doble aneuploidía	3	0,2		1	0,7
	- Cromosoma marcador	4	0,2		1	0
	Subtotal	126	8	Subtotal	12	8,5
	TOTAL	1.572	100	TOTAL	141	100

FOTO 1. TRISOMIA 21 PRIMARIA O LIBRE.

FUNDACION JIMENEZ DIAZ  
CENTRO DE INVESTIGACIONES MEDICAS  
DEPARTAMENTO DE GENETICA



### 3.1.1.1 TRISOMIAS PRIMARIAS

En el grupo A suponen el 92% del total, alcanzando un valor similar (91,5%) en el grupo B.

### 3.1.1.2. TRISOMIAS POR TRANSLOCACION

#### 3.1.1.2.1. TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS.

TIPO D/G. El número total de trisomías de este tipo en el Subgrupo A2 es de 42 (2,7%) y de 6 (4,3%) en el Subgrupo B2 (fotos 2,3 y 4).

TIPO 6/G. Para este tipo de anomalía, el número de casos fue de 22 (1,4%) en el Subgrupo A2; y de 3 (2,1%) en el Subgrupo B2 (foto 5).

En las Tablas 3.III (a y b) se exponen los resultados para ambos tipos de translocación, considerando los dos factores siguientes:

- Origen, (translocación heredada o no).
- Cromosomas de los grupos D y G implicados en la translocación, (en aquellos casos en los que se ha aplicado técnicas de bandas G).

Considerando en conjunto los subgrupos A2 y B2:

- En las trisomías por translocación D/G el total fue de 48 para ambos. En 42 casos, el estudio se hizo extensivo a otros miembros de la familia, 42/48 (87,5%). De ellas 15/42 (35,7%) fueron de origen materno, 2/42 (4,7%) de origen paterno y 25/42 (59,5%) "de novo".

El cromosoma del grupo D implicado con más frecuencia en la translocación fue el 14; 30/37 (81%). En segundo lugar el 13, 5/37 (13,5%). Por último el 15, 2/37 (5,4%). La translocación robertsoniana 14/21 es con diferencia mucho más frecuente.

TABLA 3.IIIa. ANALISIS CITOGENETICO DE LAS TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS

	O R I G E N					CASOS CON BANDAS			
	HEREDADAS		DE NOVO	NO ANALIZ.	TOTAL	CROMOSOMA IMPLICADOS			
	MATERNA	PATERNA				13/21	14/21	15/21	TOTAL
	14	2	20	6	42	5	24	2	31
SUBGRUPO A2	1	-	5	-	6	-	6	-	6
SUBGRUPO B2									
TOTAL	15	2	25	6	48	5	30	2	37

TABLA 3.IIIb. ANALISIS CITOGENETICO DE LAS TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS

	O R I G E N					CASOS CON BANDAS			
	HEREDADAS		DE NOVO	NO ANALIZ.	TOTAL	CROMOSOMAS IMPLICADOS			
	MATERNA	PATERNA				21/21	21/22	21/22	TOTAL
	1	-	16	7	24	18	1	1	19
SUBGRUPO A2	-	-	3	-	3	3	-	-	3
SUBGRUPO B2									
TOTAL	1	-	19	7	27	21	1	1	22

- En las trisomías por translocación G/G se recogieron un total de 27 individuos (24 en el subgrupo A2 y 3 para el subgrupo B2).

Este tipo de variante citogenética es menos frecuente que la translocación D/G casi en un 50%.

En cuanto a su origen, se pudo determinar en 20 familias, (20/27) (74%). Todas ellas, (19/20) (95%), se produjeron "de novo", menos una, que fue de origen materno (1/20) (5%). En este caso las características de los cariotipos eran:

CASO 1127:

Cariotipo de la madre:

45,XX-21,-22+t(21/22)/46,XX-21,-22+t(21/22)+micro(50% de las metafases).

Cariotipo del probandus:

46,XX-22+t(21/22).

Los cariotipos del padre y de la hermana del probandus fueron cromosómicamente normales.

Las técnicas de bandeado GTG fueron aplicadas en 22 ocasiones (22/27) (81,4%). En todas ellas se comprobó que la translocación había ocurrido entre dos cromosomas 21 o se trataba de isocromosoma 21, y sólo en un caso había ocurrido entre un 21 y un 22 (siendo éste, precisamente, el caso heredado).

De las 27 trisomías por translocación G/G, dos eran mosaicos para la translocación, y sus cariotipos presentaban las siguientes características:

CASO 76/245:

Cariotipo del probandus:

46,XX/46,XX-21+t(21/21) con líneas celulares 25% y 75% respectivamente.

Los cariotipos de los padres fueron normales.

CASO 81/351:

Cariotipo del probandus:

**FOTO 2. TRISOMIA 21 POR TRANSLOCACION ROBERTSONIANA 13/21.**

FUNDACION JIMENEZ DIAZ  
 INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS  
 DEPARTAMENTO DE GENETICA

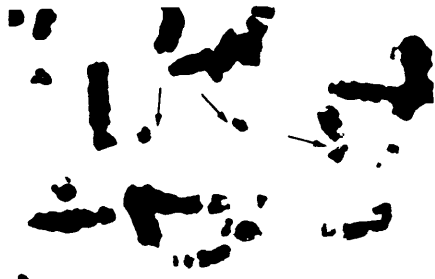
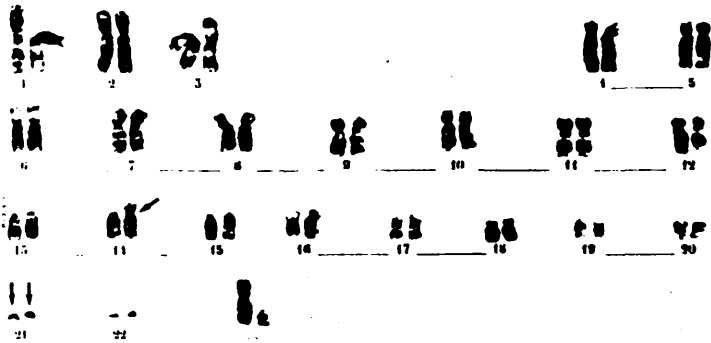




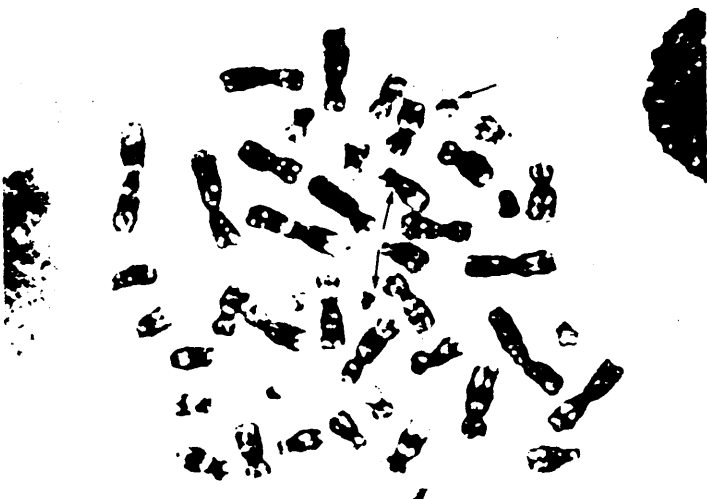
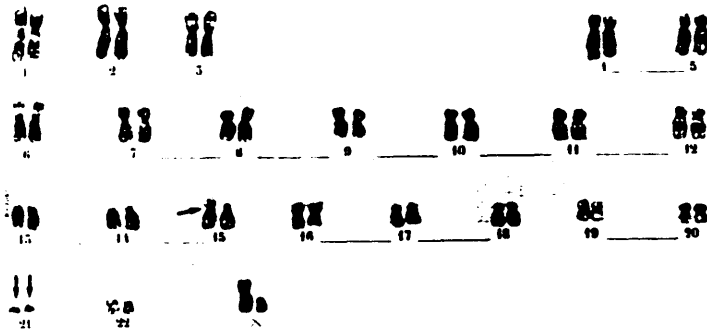
FOTO 3. TRISOMIA 21 POR TRANSLOCACION ROBERTSONIANA 14/21.

FUNDACION JIMENEZ DIAZ  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS  
DEPARTAMENTO DE GENETICA



**FOTO 4. TRISOMIA 21 POR TRANSLOCACION ROBERTSONIANA 15/21.**

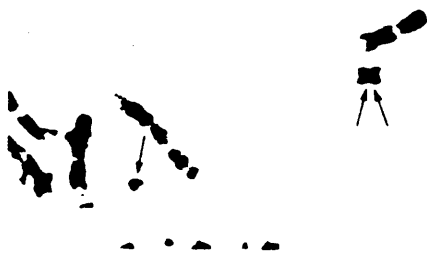
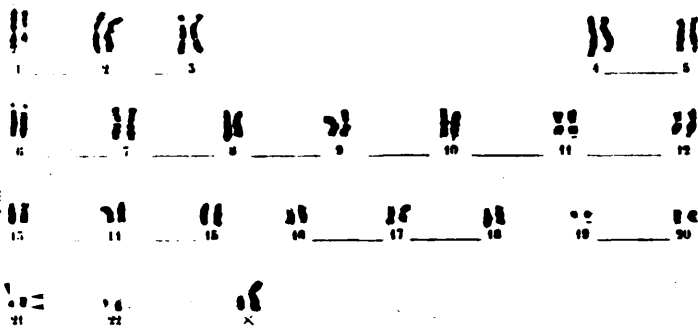
GUAYLON JIMENEZ DIAZ  
INVESTIGACIONES MEDICAS  
DEPARTAMENTO DE GENETICA



**FOTO 5. TRISOMIA 21 POR TRANSLOCACION ROBERTSONIANA 21/21.**

.....

FUNDACION JIMENEZ DIAZ  
CENTRO DE INVESTIGACIONES MEDICAS  
DEPARTAMENTO DE GENETICA



46,XX/46,XX-21+t(21/21)/47,XX+t(21/21).

Los cariotipos parentales eran normales.

#### 3.1.1.2.2. TRANSLOCACIONES RECÍPROCAS

Se detectaron dos casos en los que los cromosomas implicados en la translocación fueron distintos de los grupos D y G del cariotipo.

CASO 79/243:

Se trataba de una translocación entre los cromosomas X/21.

Cariotipo del probandus:

47,X-X+der(X),+der(21),t(X,21)(q22;q22) con técnica de bandas G. (Ver figura 4).

El cariotipo de los padres era 46,XY y 46,XX.

CASO 81/411:

Se trataba de una translocación 19/21.

Cariotipo del probandus:

46,XX+t(19/21) comprobado con técnica de bandas G (Ver foto 6)

Los cariotipos parentales eran normales.

En cuanto al origen de estas translocaciones recíprocas, en ambas ocasiones se trata de translocaciones producidas "de novo".

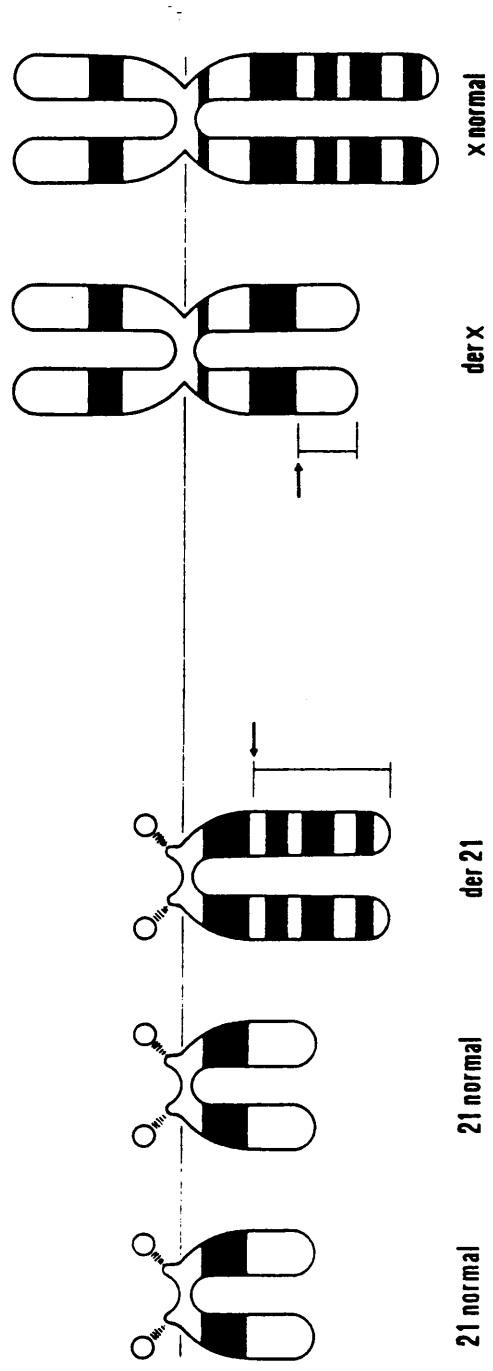
#### 3.1.1.3. TRISOMIAS PRIMARIAS EN MOSAICO

El número total de mosaicos fue de 51 en el subgrupo A2, y uno para el subgrupo B2.

Se han incluido todos los individuos en cuya fórmula cromosómica se detectó una línea normal 46,XX ó 46,XY, y otra trisómica 47,XX+21 y 47,XY+21.

El porcentaje de ambas líneas celulares es muy variable de un individuo a otro.

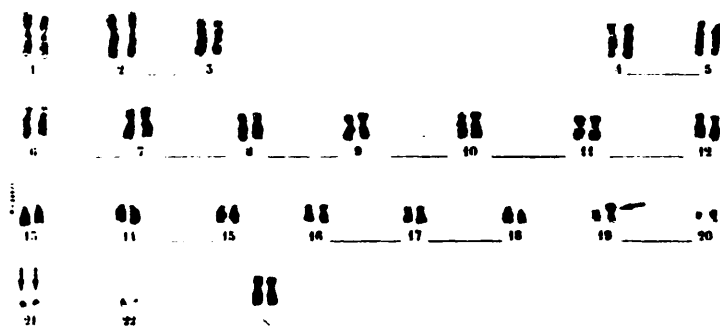
figura 4. Translocación X-21





**FOTO 6. TRISOMIA 21 POR TRANSLOCACION RECIPROCA  
ENTRE LOS CROMOSOMAS 19/21.**

FUNDACION JIMENEZ DIAZ  
 INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS  
 DEPARTAMENTO DE GENETICA



También varía en el transcurso de la vida del individuo, no siendo el mismo al nacimiento que en etapas posteriores.

Por último, es diferente según el tejido estudiado en el mismo paciente (linfocitos de sangre periférica o fibroblastos de piel).

Los resultados se exponen en la Tabla 3.IV.

En los casos en los que se han podido realizar estudios periódicos, se observa que en linfocitos de sangre periférica, el porcentaje de células normales va aumentando, desplazando a las células trisómicas.

En el paciente número uno del que se pudieron hacer controles desde el nacimiento hasta la edad de 10 años, el cariotipo en linfocitos de sangre periférica era masculino normal a esta edad. Sin embargo, en fibroblastos de piel se mantenía el mosaïcismo.

#### 3.1.1.4 DOBLE ANEUPLOIDIA

Tres fueron los casos en los que a la trisomía primaria iba asociada otra cromosomopatía. Los tres casos pertenecen al subgrupo A2.

La doble aneuploidía del grupo B, pertenecía a un caso también registrado en el grupo A.

CASO 67/045:

El cariotipo del probandus era:

48,XXY+21. Síndrome de Klinefelter. (Foto 7).

CASO 80/274:

El cariotipo del probandus era:

48,XX+13+21

La probanda falleció a los dos meses de vida.

La madre, que había tenido un aborto y una hija sana acudió posteriormente a consulta de diagnóstico prenatal, donde se le practicó estudio citogenético en biopsia corial. El cariotipo fetal fue cromosómicamente normal.

El cariotipo de los padres en sangre periférica fue normal.

TABLA 3.IV. MOSAICOS. PROPORCION DE METAFASES NORMALES/TRISOMICAS.

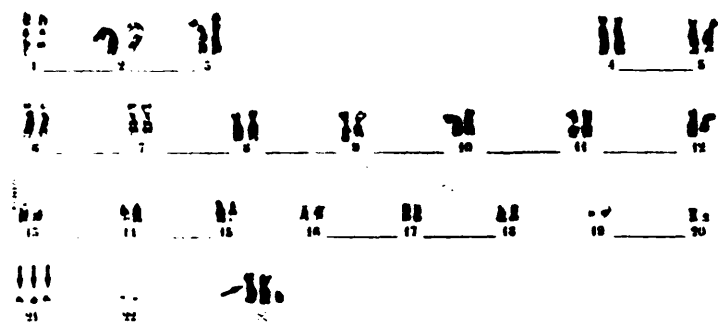
SEXO	CITOGENETICA EN SANGRE PERIFERICA				CITOGENETICA EN PIEL
	AL NACIMIENTO N/T	2/CONTROL N/T	3/CONTROL N/T	4/CONTROL N/T	UNICO CONTROL N/T
Varón	68/32	70/30 (4 años)	93/7 (6 años)	C.M.N. (10 años)	87/13
Varón	No porcentaje	40/60 (5 años)	70/30 (14 años)		
Varón	75/25	82/18 (2 años)			
Varón	58/42				
Varón	20/80				
Varón	13/87				
Mujer	23/77	78/22 (3 años)			
Mujer	82/12	90/10 (2 años)			
Mujer	90/10	C.F.N. (1 año)			
Mujer	no porcentaje	81/19 (3 años)			
Mujer	"	4/96 (3 años)			
Mujer	"	75/25 (22 años)			
Mujer	"	30/70 (1 año)			
Mujer	"	95/5 (4 años)			
Mujer	20/80	50/50 (?)			
Mujer	70/30				
Mujer	41/59				
Mujer	50/50				
Mujer	67/33				
Mujer	85/15				
Mujer	10/90				
Mujer	40/60				
Mujer	70/30				
Mujer	80/20				

17 varones no porcentaje.

9 hembras no porcentaje.

FOTO 7. DOBLE ANEUPLOIDIA. TRISOMIA 21/SINDROME  
DE KLINEFELTER.

FUNDACION JIMENEZ DIAZ  
 INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS  
 DEPARTAMENTO DE GENETICA



**CASO 0/0436:**

Se trata de un Síndrome de Klinefelter con fórmula cromosómica:

48,XXY+21.

Los padres no estaban cariotipados. La madre tuvo una hija sana y un aborto anterior al nacimiento del probandus.

**3.1.1.5 TRISOMIA 21 CON CROMOSOMA MARCADOR**

En cuatro pacientes del subgrupo A2 se detectó la presencia de un microcromosoma o cromosoma marcador.

**CASO 72/209:**

Se trataba de un mosaicismo con dos líneas celulares:

47,XX+21/48,XX+21+marcador, sin especificación del porcentaje de cada una de las líneas.

El cariotipo de los padres no fue estudiado.

**CASO 79/030:**

En este caso el microcromosoma estaba presente en todas las metafases analizadas, siendo su fórmula cromosómica:

48,XY+21+marcador (22S+13S). Se trataba de un microcromosoma bisatelitado.

Los cariotipos de los padres fueron cromosómicamente normales. El origen del marcador era "de novo".

**CASO 85/314:**

El cariotipo del probandus era:

47,XY+21/48,XY+21+marcador, encontrándose esta línea celular presente en el 90% de las metafases analizadas.

El cariotipo de la madre presentaba también microcromosoma marcador:

47,XX + marcador. El cariotipo del padre era normal. La edad de la madre al nacimiento del probandus era de 28 años y 29 la edad del padre. La madre tuvo un solo embarazo, previo al Down, que finalizó en aborto. (Ver fig. 5).

CASO 0/2259:

En este caso se encontró un microcromosoma de transmisión familiar, que se detectó en varios individuos de la familia que fueron estudiados. Además, se trataba de un caso de recurrencia del Síndrome de Down al que iba asociado el marcador.

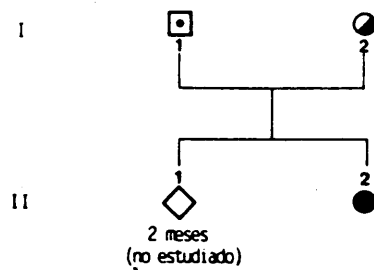
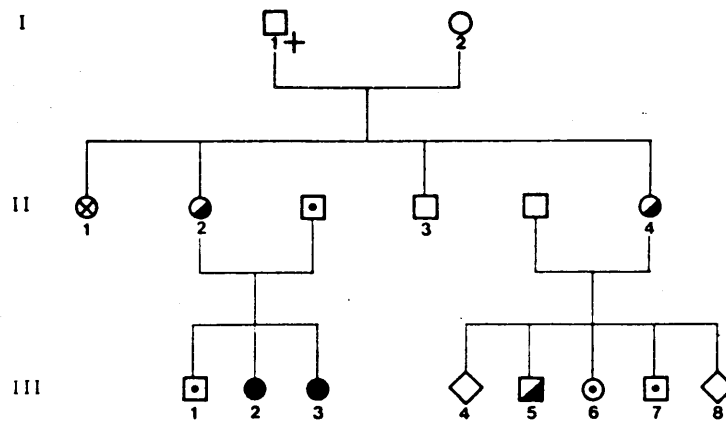
Los pacientes afectados eran dos hermanas, cuyo cariotipo, en ambos casos, era:

48,XX+21+ marcador.

El único hermano de las probandas, así como el padre, presentaba cariotipo normal. Sin embargo, la madre, una tía y un primo, eran portadores (figura 5).

De los cuatro trisómicos 21 con cromosoma marcador, al menos dos casos son heredados, ambos por línea materna.



**Figura 5****Familia 1. Arbol genealógico correspondiente al caso 85/314****Familia 2. Arbol genealógico correspondiente al caso 0/2259****Para ambas figuras**

- |                                 |                  |
|---------------------------------|------------------|
| ● Down y microcromosoma         | ○ Retraso mental |
| ◼ Portadores del microcromosoma | ◇ Abortos        |
| ◻ Cariotipo normal              | + Fallecido      |
| ◻ No estudiados                 |                  |

### 3.1.2 ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN LA PATRIA DEL PROBANDUS.

#### GRUPO A:

Ha sido posible recoger la fratria completa del probandus, hasta el momento en que se realizó la historia, en 1.548 casos. No constaba en 98 casos.

#### SUBGRUPO A1:

El total de casos recogidos con la fratria completa era de 1.371. El número de anomalías detectadas entre los hermanos del probandus fue de 17, de los cuales 14 fueron, a su vez, trisomías 21 (recurrencia 1%), y en los tres casos restantes se trataba de Síndrome de Turner (dos casos) (1), y un caso de triplo X.

Estos hechos suponen una recurrencia de cromosomopatías para esta población de 1,2% (2). A la vista de la Tabla 3.V donde se exponen los datos relativos a las fratrias, se observan tres circunstancias interesantes:

a) Exceso de hembras con relación a varones (11/3), lo que supone una razón sexual de 3,6 a favor de las hembras en probandus con otro hermano afecto de cromosomopatía. Esta diferencia en la proporción de sexos, también existe entre los hermanos afectados (10/4) razón sexual = 2,5 para las hembras.

b) Coincidencia en la presencia de cardiopatía congénita entre hermanos afectados.

---

(1) Los cariotipos eran mosaicos 45,X/46,XX/47,XXX en ambas, y las edades parentales (36/36) y (39/42). Los hermanos afectados de Síndrome de Down fueron posteriores en ambas ocasiones y las edades parentales 42/42 y 40/45.

(2) Aunque no era objeto del presente estudio, se consultaron las historias en las que el probandus que acudió a consulta estaba afecto de una trisomía autosómica distinta de la 21 (13,18,22), y se revisaron los árboles con objeto de detectar alguna trisomía 21 entre los hermanos. No se encontró ningún afecto de Síndrome de Down.

TABLA 3.V. ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN LA FRATRIA DEL PROBANDUS. SUBGRUPO A1 (TRISOMIAS PRIMARIAS)

SEXO	PATOLOG.	CIT.HERM.PROB.	SEXO	PATOLOG.	ORD. P.	ORD.H.P.	VIVOS A/M/M	ENP	EPP	EMH/P	EPH/P	CITOGENET.	OBSERV.
PROB												PAIRES	
H	*C.V.I.	S/Carlotipo	H	*+C.C.	6/6*	6/5*	4	1 A	46	47	-	-	-
V	754.8	S/Carlotipo	H	+C.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H	Sana	S/Carlotipo	H	Sana	4/4*	4/2*	3	1 A	40	47	38	45	-
H	Inf.Re.	T/P	H	Sana	5/3*	5/4*	4	1 Mh	34	33	35	34	-
V	Sano	T/P	V	769.0	5/5*	5/4*	5	-	41	46	38	43	-
H	Sana	S/Carlotipo	H	+Inf.	4/4*	4/3*	3	-	43	-	-	-	-
H	Sana	S/Carlotipo	V	+3/mes	4/4*	3/3*	3	-	44	48	-	-	-
H	Sana	S/Carlotipo	V	Mh	6/6*	5/5*	4	1 Mh	40	43	37	40	-
H	Sana	S/Carlotipo	H	+	7/7*	7/4*	5	1 A	41	46	25	30	-
V	*Fallot	T/P	H	*+C.C.	6/6*	6/5*	5	-	39	39	-	-	-
H	Sana	T/P	H	Sana	4/4*	4/2*	3	1 A	-	-	-	-	-
H	Sana	S/Carlotipo	H	Mh	6/6*	6/5*	3	2 Mh	-	-	-	-	-
H	Sana	S/Carlotipo	V	Mh	3/3*	3/1*	1	1 A	27	28	25	26	OMH,CFN
H	Sana	S/Carlotipo	H	Mh	4/4*	4/3*	2	-	33	47	30	44	- Dist.Musc.
H	C.C.	47,XXX	H	R.Ment.	7/7*	7/4*	6	1 A	42	45	30	33	-
H	Sana	45,X/46,XX/ 47,XXX	H	R.Ment.	5/5*	5/4*	3	-	40	45	37	42	OMH,CFN 2ªaño/vida
V	Sano	45,X/46,XX/ 47,XXX	H	R.Ment.	4/4*	4/3*	3	1 Mh	42	42	36	36	OMH,CFN

\*Recurrencia de cardiopatía congénita.

T.P.= Trisomías Primarias.

c) En el resto de las 80 gestaciones habidas en las madres de los probandi, han aparecido 6 abortos y 5 mortinatos, además de los 2 afectos de cromosomopatía.

En una fratria aparece un afecto de distrofia muscular.

La edad media materna al nacimiento del probandus fue de 39,4 años y la edad media al nacimiento del hermano afecto fue de 33,1 años. El número de gestaciones habidas fue de 80 ( $\bar{x}$  = 5 embarazos), de los cuales 6 finalizaron en aborto espontáneo y 5 fueron mortinatos.

#### SUBGRUPO A2:

El total de casos recogidos con la fratria completa del probandus fue de 117.

Seis casos tenían otro hermano afecto de Síndrome de Down en el momento de realizar la historia (recurrencia para este grupo = 5,1%). De estos 6 casos, 3 eran heredados (translocación 14/21) y en un caso existía un cromosoma marcador de origen materno (Tabla 3.VI).

La recurrencia, más elevada que en el Subgrupo A1, está justificada por el mayor número de casos heredados, ya que al prescindir de éstos, la recurrencia se reduce al 1,7%.

La edad media materna al nacimiento del probandus era de 35,6 años. La edad media materna al nacimiento del hermano afecto era de 28,7 años.

Para los probandi la razón sexual era igual a 1,(3/3). Entre los hermanos afectados se contabiliza un exceso de hembras 4/2 (razón sexual = 2).

#### GRUPO B:

En este grupo fueron 158 historias las que contenían especificación del

TABLA 3.VI. ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN LA FRATRIA DEL PROBANDUS. SUBGRUPO A2.

SEXO PROB	PATOLOG.	CIT.HERM.PROB.	SEXO	PATOLOG.	ORD. P.	ORD.H.P.	VIVOS A/MM/M	EMP	EPP	EMM/P	EPH/P	CITOGENET. PADRES	OBSERV.
H	Sana	S/Carlotipo	V	+	10/10°	No	9	-	48	50	-	-	Mosaico
V	Sano	S/Carlotipo	H	Sana	4/4°	4/3°	4	-	40	43	-	-	Mosaico
V*	Sano	46,XX+tl4/21	H	Sana	4/4°	4/3°	3	1 Mn	25	27	24	26	CHN. 45,XX+tl4/21
H*	Sana	46,XX+tl4/21	H	Sana	5/5°	5/4°	5	-	33	38	29	34	CHN. 45,XX+tl4/21
H**	Sana	48,XX+21+m	H	Sana	3/3°	3/2°	3	-	39	41	35	37	CHN. 47,XX+m
V*	Hipos.	46,XY+tl4/21	V	Sano	3/2°	3/1°	3	-	29	30	27	29	45,XX+tl4/21

\* Casos heredados

\*\* Madre portadora de cromosoma marcador (47,XX+m)

número de embarazos hasta el momento de realizarse el estudio prenatal.

El análisis de recurrencia de anomalías cromosómicas en esta población se ha hecho basándose en dos criterios:

1) Existencia de más de un afecto con anomalía cromosómica en la fratria anteriores al embarazo en curso en el que se va a realizar el diagnóstico prenatal.

Tres fueron las familias que presentaban 2 afectos de Síndrome de Down previos al estudio prenatal, lo que suponía una recurrencia del 1,9%.

En los tres casos, los fetos estudiados fueron cromosómicamente normales (Tabla 3.VII).

2) Existencia de un hijo anterior afecto y afectación del feto en gestación.

Bajo este criterio, se recogieron 6 casos de recurrencia de anomalía cromosómica:

- Tres fueron nuevamente una trisomía primaria (1,9%). Uno de ellos, era un embarazo gemelar, que presentaba un gemelo afecto y el otro sano.
- Uno lo fue por trisomía por translocación 14/21. Se trataba de una translocación heredada de origen materno. (0,62%).
- Dos fetos estaban afectos de otra cromosomopatía (1,2%).

Exceptuando el caso de translocación heredada, el riesgo de recurrencia de que se repita la misma o diferente cromosomopatía es de un 3,1%. Las edades medias maternas fueron de 30 años,  $\delta s=4,4$  para el hermano afecto y de 32,8 años  $\delta s=4,5$ , la edad en la que la madre se realiza el diagnóstico prenatal.

TABLA 3.VII. ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN LA FRATRIA DEL PROBANDUS. GRUPO B.

SEXO PROB	PATOLOG.	CIT.HERM.PROB.	SEXO	PATOLOG.	ORD. P.	ORD.H.P.	VIVOS A/MM/M	EMP	EPP	EMH/P	EPH/P	CITOGENET. PADRES	OBSERV.
H**	—	—	—	—	—	—	—	38	—	40	—	—	LA 47,XX+21
V*	Sano	S/Cariotipo	V	Mn	3/2*	3/1*	2	—	29	32	33	36	OMM.CFM. LA 46,XY
V*	Sano	S/Cariotipo	V	+40dias	3/2*	3/1*	2	—	29	33	35	39	OMM.CFM. LA 46,XX
H*	+3m.	—	—	—	3/2*	3/2*	2	—	32	29	33	40	OMM.CFM. LA 46,XX
V**	Hipos.	46,XY+t14/21	—	—	2/1*	2/3*	2	—	29	30	31	32	OMM. 45,XX+t14/21 LA (1)
?	—	S/Cariotipo	—	Aborto	2/1*	2/2*	—	—	—	—	—	—	LA 47,XY+21
H**	Sana	—	—	—	2/1*	2/2*	1	—	23	24	25	26	OMM.CFM. LA (2)
V**	Sano	—	—	—	2/1*	2/2*	1	—	—	—	—	—	OMM.CFM. LA 47,XY
H**	Sana	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	OMM.CFM. LA (3)

\* Dos hermanos afectados y el estudio de líquido amniótico fue normal.

\*\* Hijo previo trisómico 21 y el feto afecto de anomalía cromosómica.

(1) LA 46,XY+t14/21.

(2) LA Gemelar 46,XX y 47,XX+21.

(3) LA 46,XY/47,XY+m.

### 3.1.3 INCIDENCIA DE TRISOMIA 21 FETAL, DETECTADA POR DIAGNOSTICO PRENATAL

Para conocer la incidencia del Síndrome de Down en esta población, se ha recogido la casuística de diagnóstico prenatal hasta Diciembre 1986.

El número total de diagnósticos realizados en este período fue de 1.040 amniocentesis (segundo trimestre de la gestación), y 280 biopsias de corion, (primer trimestre de embarazo).

De las 1.320 pruebas realizadas, el motivo de consulta fue:

- Por alta edad materna (>35) años: 600 casos.
- Por hijo anterior afecto de Síndrome de Down: 188 casos.

El resto tenían otros motivos de indicación de diagnóstico prenatal y no interesaban en el presente estudio.

En el total de la muestra se diagnosticaron 15 fetos afectados de trisomía 21.

De los 15 afectados, en 10 casos el motivo de consulta fue "alta edad materna" >35 años. En los cinco restantes, el motivo de consulta era hijo previo Síndrome de Down.

La incidencia de feto afecto de Síndrome de Down en el grupo de 600 gestantes añosas fue de 1,6% (10/600).

El grupo de madres con hijo previo Síndrome de Down era de 188. La incidencia para este grupo era del 2,6% (5/188).

Otras cromosomopatías detectadas en esta muestra fueron:

- Un doble Y (47,XXY) con hermano anterior Síndrome de Down.
- Un Síndrome Klinefelter también con hermano Síndrome de Down.
- Un caso con presencia de cromosoma marcador en mosaico y hermano anterior afecto.



Estos tres últimos casos reseñados, no han sido incluidos en el análisis de la incidencia del Síndrome de Down.

La incidencia para la misma (homoaneuploidía) o diferente cromosomopatía (heteroaneuploidía) es de 4,2% (8/188 casos).

En la Tabla 3.VIII figuran los casos detectados por ambas técnicas diagnósticas (líquido amniótico y biopsia corial), teniendo en cuenta además el motivo por el que estas parejas acudieron a consulta (hijo anterior afecto o edad materna avanzada).

La comparación de ambas técnicas entre sí, pone de manifiesto:

1.- La incidencia global de trisomía 21 fetal en madres  $\geq 35$  años es del 1,6%. Sin embargo, esta incidencia es mayor con el método de biopsia corial frente al líquido amniótico. Test de Fischer  $p < 0,05$ .

2.- Cuando el motivo de consulta es hijo anterior afecto la recurrencia global es de 2,6%, y ésta es también más alta en casos estudiados por vellosidad corial que mediante líquido amniótico. Test de Fischer  $p = 0,06$ , se encuentra rozando la significación.

3.- Testando globalmente ambas técnicas, existen diferencias significativas,  $\chi^2 = 7,80076$   $p < 0,01$ .

4.- La recurrencia del subgrupo A1 era de 14 en 1.371 casos (1,0%), y la del diagnóstico prenatal 5/188 (2,6%), existiendo entre ambas diferencias significativas. Test de Fischer  $p = 0,06$ .

**TRISOMIA 21 FETAL. TABLA 3.VIII. INCIDENCIA Y RECURRENCIA**

MOTIVO DE CONSULTA	LA	BC	TOTAL
HIJO PREVIO S. DOWN	2/150 (1,3%)	3/38 (7,8%)	5/188 (1)
MADRE >35 AÑOS	5/473 (1,05%)*	5/127 (3,9%)*	10/600*

\* Incidencia de Síndrome de Down por ambas técnicas (1,6%).

(1) Recurrencia de Síndrome de Down en diagnóstico prenatal (2,6%).



### **3.2. ANTECEDENTES PERINATOLOGICOS.**

#### **3.2.1. EMBARAZO.**

**3.2.1.1. AMENAZA DE ABORTO. TRATAMIENTO.**

**3.2.1.2. PATOLOGIA PERINATAL.**

#### **3.2.2. MADURIDAD.**

**3.2.2.1. POBLACION SINDROME DE DOWN .**

**3.2.2.2. MADURIDAD EN POBLACION GENERAL.**

#### **3.2.3. ASPECTOS DEL PARTO.**

**3.2.3.1. EUTOCIA/DISTOCIA.**

**3.2.3.1.1. POBLACION SINDROME DE DOWN.**

**3.2.3.1.2. POBLACION GENERAL.**

**3.2.3.2. PARTOS GEMELARES.**

**3.2.3.2.1. POBLACION SINDROME DE DOWN.**

**3.2.3.2.2. POBLACION GENERAL.**

**3.2.3.3. COMPLICACIONES DURANTE EL PARTO.**

#### **3.2.4. PESO AL NACIMIENTO.**

#### **3.2.5. SEXO.**

**3.2.5.1. RAZON SEXUAL POBLACION DOWN.**

**3.2.5.2. RAZON SEXUAL EN EL SUBGRUPO A2.**

**3.2.5.3. RAZON SEXUAL A DIFERENTES EDADES.**

**3.2.5.4. RAZON SEXUAL/AÑO DE NACIMIENTO.**

**3.2.5.5. RAZON SEXUAL EN LA POBLACION GENERAL.**

## RESULTADOS CLINICOS

En este apartado se recogen los resultados clínicos obtenidos de las variables directamente relacionadas con el propósito, es decir, antecedentes perinatológicos y evolución postnatal.

### 3.2. ANTECEDENTES PERINATOLOGICOS

#### 3.2.1 EMBARAZO

Son dos las variables que figuran en el protocolo de estudio:

- Amenaza de aborto. Tratamiento.
- Patología perinatal: Patología parental u otras incidencias que han podido influir en el desarrollo del embarazo del probandus.

##### 3.2.1.1. AMENAZA DE ABORTO

Se recogió el antecedente para comprobar si el embarazo había cursado o no con metrorragias.

No se ha podido precisar en qué trimestre de la gestación tuvo lugar, puesto que no había constancia de ello en las historias.

El análisis de esta variable se ha realizado en la población global, por no encontrar diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la frecuencia de gestaciones que cursaron con metrorragias.

En 961 historias había constancia del desarrollo del embarazo.

El riesgo de aborto presentaba una frecuencia del 23,4% (225/961), no registrándose este tipo de incidencia en los 736 casos restantes (76,6%). Esto

supone que casi en 1/3 de las gestaciones hay amenaza de aborto en algún trimestre.

**TABLA 3.IX AMENAZA DE ABORTO Y TRATAMIENTO**

<u>GESTACIONES CON AMENAZA DE ABORTO</u>	225
<u>No se conoce tratamiento</u>	105
<u>CASOS TRATADOS</u>	120
- Sólo Gestágenos	88 (73,3%)
- Gestágenos y reposo	16 (13,3%)
- Sólo reposo	16 (13,3%)

#### TRATAMIENTO DE LA GESTACION CON RIESGO DE ABORTO

El tipo de tratamiento seguido por la gestante con riesgo, según el criterio facultativo queda expuesto en la Tabla 3.IX.

Se ha recogido en general el hecho de utilización o no de gestágenos, sin especificar el fármaco.

En muchas historias en las que figuraba la amenaza de aborto, no se especificaba el tratamiento utilizado. Esto implica que el total de casos tratados no coincide con el total de embarazos con riesgo vistos en el apartado anterior.

Se conocía el tipo de tratamiento en 120 gestaciones, de las cuales 86,6% fueron tratadas con gestágenos.

### 3.2.1.2. PATOLOGIA PERINATAL

Es esta una variable descriptiva que nos permite conocer si han existido o no circunstancias patológicas pre, intra o postnatales (enfermedades maternas, otros factores ambientales durante el embarazo del probandus).

Al igual que hicimos en las dos variables anteriores, se analiza toda la población Síndrome de Down en conjunto.

La clasificación seguida está basada en la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la O.M.S.

Se recogió información en 831 historias. En 297 (35,7%) no se encontraron antecedentes patológicos. En el resto 534 (64,3%) existían complicaciones maternas o feto-maternas. (Ver Tabla 3.X).

Atendiendo al orden de frecuencia con que aparecen, cabe destacar:

- 1) La hipermesis gravídica es el trastorno funcional que aparece con mayor frecuencia (14,4%).
- 2) Anemia gestacional (5,3%).
- 3) Infecciones genito-urinarias (5,6%).
- 4) Diabetes (4,5%).
- 5) Trastornos endocrinos (1,9%).
- 6) Hipertensión arterial (2,3%).
- 7) Embarazos ectópicos anteriores (1,1%). Embarazos con degeneración molar (0,3%).
- 8) Epilepsia (0,9%).

TABLA 3.X AFECCIONES MATERNAS CRONICAS O AGUDAS DETECTADAS

## DURANTE EL PERIODO GESTACIONAL

CODIGO *	CODIGO **	PATOLOGIA	N° CASOS	%
648.1	240.9	BOCIO	6	0,7
648.1	242.0	BOCIO EXOFTALMICO	1	0,1
648.1	242.9	HIPERTIROIDISMO	2	0,2
648.1	244.9	HIPOTIROIDISMO	2	0,2
648.1	259.9	TRASTORNOS ENDOCRINOS S/E	3	0,3
648.1	648.1	DISFUNCION TIROIDEA	2	0,2
648.0	250.0	DIABETES	35	4,2
648.0	256.3	INSUFICIENCIA OVARICA	1	0,1
648.8	250.0	TOLERANCIA ANORMAL GLUCOSA	3	0,3
648.9	272.0	HIPERCOLESTEROLEMIA	2	0,2
647.0	322.9	MENINGITIS	1	0,1
647.0	373.5	HERPES ZOSTER OFTALMICO	2	0,2
647.0	053.9	HERPES ZOSTER	1	0,1
647.0	487.1	INFLUENZA	2	0,2
647.0	573.1	HEPATITIS INFECCIOSA	3	0,3
647.0	573.3	HEPATITIS NO INFECCIOSA	4	0,5
647.0	573.9	HEPATITIS N/E	1	0,1
647.5	056.9	RUBEOLA	2	0,2
647.6	079.9	OTRAS VIRIASIS	14	1,7
647.9	—	INFECCIOSAS S/E	13	1,5
647.8	130.0	TOXOPLASMOSIS	1	0,1
647.4	084.6	PALUDISMO	1	0,1



**TABLA 3.X AFECCIONES MATERNAS CRONICAS O AGUDAS DETECTADAS  
DURANTE EL PERIODO GESTACIONAL. (Cont.)**

CODIGO ★	CODIGO ★★	PATOLOGIA	N° CASOS	%
648.4	296.6	PSICOSIS MANIACO-DEPRESIVA	3	0,3
648.4	300.4	DEPRESION	3	0,3
648.3	969.7	DEPENDENCIA DROGAS	1	0,1
648.4	319.0	RETRASO MENTAL S/E	1	0,1
648.4	345.9	EPILEPSIA	7	0,8
648.4	966.1	TRATAMIENTO CON HIDANTOINAS	1	0,1
648.6	390.0	FIEBRE REUMATICA	2	0,2
648.6	392.9	COREA REUMATICA	1	0,1
648.6	747.1	COARTACION AORTA	1	0,1
648.6	394.0	ESTENOSIS MITRAL	2	0,2
648.6	745.4	C.I.V.	1	0,1
648.6	394.2	ESTENOSIS MITRAL CON INSUFIC.	3	0,3
648.6	395.9	INSUFICIENCIA AORTICA	1	0,1
648.6	398.9	CARDIOPATIA REUMATICA	1	0,1
648.6	402.0	ENFER. CARDIACA HIPERTENSIVA	1	0,1
648.6	428.0	INSUFICIENCIA CARDIACA	1	0,1
648.6	429.9	CARDIOPATIA S/E	1	0,1

**TABLA 3.X AFECCIONES MATERNAS CRONICAS O AGUDAS DETECTADAS  
DURANTE EL PERIODO GESTACIONAL. (Cont.)**

CODIGO *	CODIGO **	PATOLOGIA	N°CASOS	%
642.2	458.1	HIPOTENSION	1	0,1
642.2	401.9	HIPERTENSION PREEXISTENTE	6	0,7
642.3	—	HIPERTENSION TRANSITORIA	11	1,3
642.5	—	PREECLAMPSIA	2	0,2
642.9	—	HIPERTENSION S/E	1	0,1
646.1	—	EDEMA GESTACIONAL SIN HIPERT.	7	0,8
671.9	—	FLEBITIS	2	0,2
—	466.0	BRONQUITIS	5	0,6
—	477.9	PROCESOS ALERGICOS S/E	7	0,8
—	493.9	ASMA S/E	3	0,3
—	511.0	PLEURESIA	1	0,1
—	519.0	OTRAS	2	0,2
—	555.1	ENFERMEDAD DE CROHN	3	0,3
643.0	—	HIPEREMESIS	120	14,4
—	574.0	COLELITIASIS	4	0,5
—	575.8	DISQUINESIA BILIAR	3	0,3

**TABLA 3.X AFECCIONES MATERNAS CRONICAS O AGUDAS DETECTADAS  
DURANTE EL PERIODO GESTACIONAL. (Cont.)**

CODIGO *	CODIGO **	PATOLOGIA	N°CASOS	%
614.0	614.0	SALPINGITIS	3	0,3
614.2	614.2	SALPINGITIS Y OOFORITIS	2	0,2
616.0	616.0	CERVICITIS	1	0,1
620.9	620.9	OOFORITIS S/E	1	0,1
616.1	616.1	VAGINITIS	2	0,2
616.9	616.9	VULVITIS	1	0,1
620.0	620.0	QUISTE FOLICULAR	1	0,1
610.1	610.1	MASTOPATIA FIBROQUISTICA	4	0,5
626.6	626.6	AMENORREA SECUNDARIA	1	0,1
—	752.0	ATRESIA OVARIOS	1	0,1
—	752.1	ANOMALIA TROMPAS	1	0,1
620.2	620.2	QUISTE OVARICO	4	0,5
631.2	631.2	EMBARAZO MOLAR	3	0,3
633.2	633.2	EMBARAZO OVARICO	1	0,1
—	752.3	UTERO BICORNE	1	0,1
654.1	218.0	FIBROMA	8	1,0
—	628.2	ESTERILIDAD SECUNDARIA	1	0,1
—	628.9	ESTERILIDAD	1	0,1
—	633.2	EMBARAZOS ECTOPICOS	9	1,1

**TABLA 3.X AFECCIONES MATERNAS CRONICAS O AGUDAS DETECTADAS  
DURANTE EL PERIODO GESTACIONAL. (Cont.)**

CODIGO *	CODIGO **	PATOLOGIA	N°CASOS	%
—	592.0	LITIASIS RENAL	9	1,1
—	583.9	ENFERMEDAD RENAL S/E	2	0,2
646.2	—	ENFERMEDAD RENAL SIN HIPERT.	11	1,3
—	788.0	COLICO RENAL	5	0,6
—	753.3	ANOMALIA RENAL	1	0,1
646.6	—	INFECC. GENITO-URINARIAS S/E	47	5,6
646.6	639.0	INFECC. CONSECUTIVA EMBARAZO	2	0,2
648.2	—	ANEMIA	44	5,3
646.4	—	NEURITIS PERIFERICA	6	0,7
647.9	780.6	FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO	1	0,1
—	228.0	HEMANGIOMA	1	0,1
—	289.2	LINFADENITIS MESENTERICA	1	0,1
—	367.1	MIOPIA MAGNA	2	0,2
—	389.7	SORDOMUDEZ	1	0,1
—	696.1	PSORIASIS	2	0,2
—	743.2	GLAUCOMA CONGENITO	1	0,1

**TABLA 3.X AFECCIONES MATERNAS CRONICAS O AGUDAS DETECTADAS  
DURANTE EL PERIODO GESTACIONAL. (Cont.)**

CODIGO *	CODIGO **	PATOLOGIA	N°CASOS	%
655.5	960.2	CLORANFENICOL	1	0,1
655.5	962.0	ESTEROIDES	1	0,1
655.5	962.2	HORMONAS OVARICAS	1	0,1
655.5	983.1	TOXICOS	1	0,1
—	995.2	ALERGIA MEDICAMENTOSA	3	0,3
655.4	—	ALCOHOLISMO	1	0,1
656.1	—	INCOMPATIBILIDAD RH O ABO	3	0,3
641.0	—	HEMORRAGIA ANTEPARTO	1	0,1
666.0	—	HEMORRAGIA POSTPARTO	10	1,2
761.3	—	HIDRAMNIOS	8	0,9
761.2	—	OLIGOHIDRAMNIOS	1	0,1
658.1	—	ROTURA PREMATURA DE LA BOLSA	3	0,3
633.3	—	VUELTA DE CORDON	5	0,6
667.0	—	NO EXPULSION DE PLACENTA	1	0,1
000.0	—	Sin antecedentes de interés	297	35,7
TOTAL			831	

\* Patología que complica el embarazo, parto o puerperio.

\*\* Afecciones maternas.

### 3.2.2. MADURIDAD.

#### 3.2.2.1. EN POBLACION SINDROME DE DOWN.

La maduridad constaba en las historias de dos formas:

- a) Precizando las semanas de gestación, en cuyo caso ha sido tratada como una variable cuantitativa continua.
- b) Especificando simplemente si el parto había sido prematuro, a término o postmaduro, lo que supondría considerarla como cualitativa.

Esto nos ha condicionado que los resultados sean expuestos bajo las dos formas. (Ver Tablas 3.XIa, 3.XIb).

**TABLA 3.XIa MADURIDAD (SEMANAS DE GESTACION)**

	TRISOMIAS PRIMARIAS		OTRAS TRISOMIAS		GRUPO B	
	N° CASOS	%	N° CASOS	%	N° CASOS	%
PREMATURO (<37 S)	75	27,5	7	26,0	17	47,2
A TERMINO (38-42 S)	190	69,6	20	74,0	19	52,8
POSTMADURO (>42 S)	8	2,9	-	-	-	-
TOTAL	273	100,0	27	100,0	36	100,0

Las medias de edad gestacional, en semanas de gestación fueron:

Subgrupo A1 .....  $\bar{x}=38,8$

Subgrupo A2 .....  $\bar{x}=38,2$

Grupo B .....  $\bar{x}=37,7$

**TABLA 3.XIb MATURIDAD (SIN PRECISAR SEMANAS DE GESTACION)**

	TRISOMIAS PRIMARIAS		OTRAS TRISOMIAS		GRUPO B	
	N° CASOS	%	N° CASOS	%	N° CASOS	%
PREMATURO (<37 S)	127	23,2	11	25,0	2	7,7
A TERMINO (38-42 S)	409	74,6	33	75,0	23	88,5
POSTMATURO (>42 S)	12	2,2	-	-	1	3,8
TOTAL	548	100,0	44	100,0	26	100,0

La prematuridad es muy acusada para los tres grupos. No existiendo entre ellos diferencias significativas:  $p>0,1$ .

La distribución gráfica por semanas de gestación (Gráfico I) también es similar para los tres grupos.

### 3.2.2.2. MATURIDAD EN POBLACION GENERAL.

Hemos seleccionado a este respecto el período 1975-1978. La proporción de partos a término y prematuros producidos durante estos años quedan expuestos en la Tabla 3.XIc.

Grafico I. Maduradad.

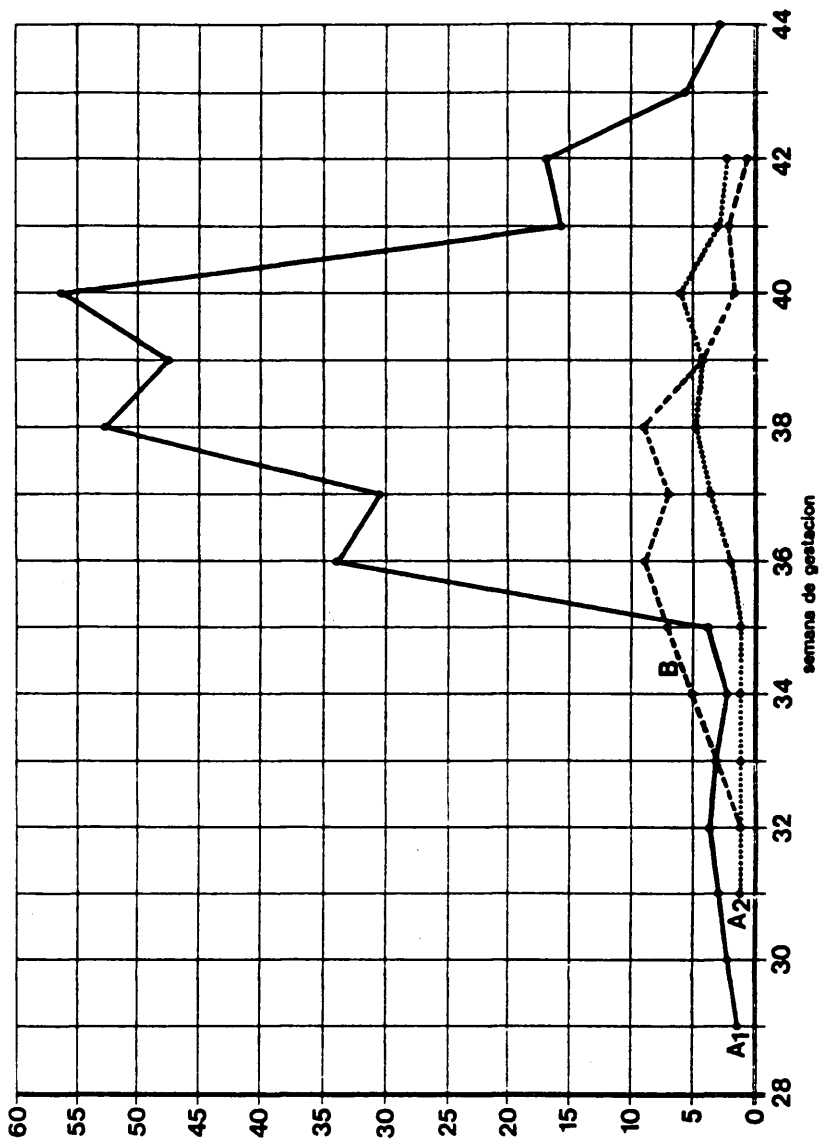




TABLA 3.XIc. MATURIDAD. POBLACION GENERAL 1975-1978

AÑO	A TERMINO		PREMATURO		TOTAL NACIMIENTOS
	N. CASOS	%	N. CASOS	%	
1975	654.820	97,60	16.094	2,4	670.914
1976	662.069	97,50	16.681	2,4	678.750
1977	641.101	97,50	16.166	2,4	657.267
1978	621.567	97,50	15.762	2,5	637.329

Las diferencias son muy significativas  $\chi^2 = 1.063,23$  ( $p < 0,0000$ ) entre la presente serie y la población general española.

### 3.2.3. ASPECTOS DEL PARTO

#### 3.2.3.1. EUTOCIA Y DISTOCIA

##### 3.2.3.1.1. POBLACION SINDROME DE DOWN

El número de casos computados en esta variable era bastante representativo:

- Trisomías primarias ... 900/1446 (62,2%)
- Otras variantes ..... 73/126 (58%)
- Grupo B ..... 68/152 (45%) (Aquí se han excluido los 12 fetos Síndrome de Down diagnosticados prenatalmente).

Los pacientes nacidos de parto eutócico suponían el 76, 70 y 75 por ciento respectivamente para los tres grupos (Tabla 3.XII), y había algún tipo de distocia en 14,5, 17,6 y 5,8 por ciento, excluyendo los partos por cesárea.

8,2, 9,5 y 14,7 por ciento, ya que en algunos casos más que de una posible distocia, se puede tratar de una preferencia por esta técnica obstétrica.

Las diferencias entre los tres grupos no eran estadísticamente significativas.  $\chi^2 = 4,0316$ ,  $p > 0,1$ .

### 3.2.3.1.2. POBLACION GENERAL.

En las publicaciones del I.M.E.E. se especifican aquellos partos que han sido eutócicos y los que han sido distócicos, pero no se especifica en estos últimos, el tipo de distocia. Tabla 3.XIII.

La frecuencia de partos distócicos es mucho más elevada en la población Síndrome de Down, existiendo diferencias significativas  $\chi^2 = 547,87$ ,  $p < 10^{-6}$ .

**TABLA 3.XII EUTOCIA/DISTOCIA POBLACION SINDROME DE DOWN**

TIPO DE PARTO	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
	N° CASOS	%	N° CASOS	%	N° CASOS	%
EUTOCICO	684	76,0	51	69,9	51	75,0
NALGAS	47	5,2	2	2,7	1	1,4
FORCEPS	21	2,3	4	5,4	-	-
VENTOSA	34	3,7	4	5,4	3	4,4
DISTOCICO S/E	30	3,3	3	4,1	-	-
CESAREA	74	8,2	7	9,5	10	14,7
GENELAR	10	1,1	2	2,7	3	4,4
TOTAL	900	99,8	73	99,7	68	99,9
NO CONSTAN	546		53		*84	

\* No se han incluido los 12 casos de fetos diagnosticados prenatalmente.

TABLA 3.XIII EUTOCIA/DISTOCIA. POBLACION GENERAL

AÑO	PARTO NORMAL	%	DISTOCICO	%	TOTAL
1975	649.776	97,0	19.602	2.9	669.378
1976	655.630	96,7	21.826	3,2	677.456
1977	633.989	96,5	22.368	3,4	656.357
1978	613.995	96,4	22.897	3,6	636.892

## 3.2.3.2. PARTOS GEMELARES\*

## 3.2.3.2.1. POBLACION SINDROME DE DOWN

El total de partos gemelares relacionados y no relacionados con el embarazo del probandus fueron 35, lo que supone una incidencia global del 0,7% (35/5.118 embarazos). (Tabla 3.XIV). En el total de embarazos se han excluido los finalizados en abortos espontáneos y mortinatos.

De estos partos gemelares, 15 ocurrieron en la gestación del Síndrome de Down. La incidencia para cada uno de los grupos está calculada de las historias con fratria completa:

SUBGRUPO A1 ..... 10/1.386 familias = 0,7%  
 SUBGRUPO A2 ..... 2/129 familias = 1,5%  
 GRUPO B ..... 3/155 familias = 1,9%

Las veinte gestaciones gemelares entre los hermanos nacidos vivos del probandus presentaban una incidencia del 0,6% (20/3.428).

En cuanto a los gemelos relacionados con el probandus, en dos ocasiones los dos gemelos estaban afectos. El sexo fue concordante en siete casos, discordante en otros siete y desconocido en uno, en el que el gemelo era un feto papiráceo de 20 cms.

TABLA 3.XIV. PARTOS GEMELARES EN LA GESTACION DEL AFECTO SINDROME DE DOWN.

 TODOS LOS GRUPOS

SEXO		CITOGENETICA		OTRAS CARAC.	EIDADES PARENTALES	
CONCORD.	DISCORD.	GEMELO A	GEMELO B		MATERNA	PATERNA
+	-	46,XX/47,XX+21	46,XX	-	24	28
?	?	47,XX+21 +mes	-	Feto papir. 20 cms	32	32
+	-	47,XY+21	46,XY	-	32	36
-	+	47,XX+21	46,XY	-	24	24
-	+	47,XX+21	46,XY	-	38	35
+	-	46,XX+t21/21	46,XX	De Novo	32	-
-	+	47,XX+21	46,XY	-	40	40
+	-	47,XY+21	46,XY	-	40	39
-	+	47,XX+21	46,XY	-	27	28
+	-	47,XY+21	46,XY	-	40	40
-	+	47,XX+21	46,XY	-	38	38
-	+	47,XY+21	46,XX	-	40	37
+	-	*47,XX+21 +3-4 meses	-	47,XX+21 +3-4 meses	33	39
+	-	*47,XX+21 +4 meses	-	47,XX+21 +4 meses	27	30
-	+	47,XY+21	46,XX	H.A.S.D.	22	23

7 Concordantes / 7 Discordantes.

\* Ambos gemelos afectados.

Edad materna  $\bar{x}=32,6$   $\delta s=6,333$ Edad paterna  $\bar{x}=33,5$   $\delta s=5,741$

### 3.2.3.2.2. POBLACION GENERAL ESPAÑOLA.

Los partos gemelares ocurridos durante los años 1975-1978 en la población general española, muestran una incidencia constante del 0,8%. Tabla 3.XV.

**TABLA 3.XV. PARTOS GEMELARES EN POBLACION GENERAL ESPAÑOLA.**

AÑO	MACIMIENTOS	SENCILLOS	DOBLES	INCIDENCIA
1975	670.983	665.075	5.839	0,8%
1976	678.810	672.935	5.815	0,8%
1977	657.321	651.674	5.593	0,8%
1978	637.382	632.073	5.256	0,8%

Esta incidencia en población general es similar a la encontrada en el subgrupo Al trisomías primarias (0,7%), y difiere de los otros dos grupos de población 1,5% y 1,9% respectivamente.

### 3.2.3.3. COMPLICACIONES DURANTE EL PARTO

Hay una serie de circunstancias anormales que ocurren en el período que rodea al parto que en ocasiones pueden ser causa, y en otras consecuencia de la distocia de éste.

Todos los valores que tiene la variable son cualitativos, es decir, no se cuantifica el grado de anoxia o el de hipotonía.

Las complicaciones encontradas para todos los grupos que afectan al feto o recién nacido vivo, quedan expuestas en la Tabla 3.XVI por orden de frecuencia. Se incluyen también causas maternas, del cordón umbilical, placenta etc.

De 848 casos en los que se tenía información de esta variable, 318

TABLA 3.XVI. COMPLICACIONES

FETO O RECIEN NACIDO			
CODIGO	COMPLICACIONES	N° CASOS	%
639.8	ANOXIA	324	38,2
728.9	HIPOTONIA	65	7,6
774.6	ICTERICIA FISIOLOGICA	48	5,6
639.8/728.9	HIPOTONIA Y ANOXIA	28	3,3
639.8/774.6	ICTERICIA Y ANOXIA	14	1,6
728.9/774.6	HIPOTONIA E ICTERICIA	11	1,3
FETO-MATERNAS			
666.2	HEMORRAGIA POSTPARTO	10	1,2
761.3	HIDRAMNIOS	8	0,9
663.3	VUELTA DE CORDON	5	0,6
773.0	INCOMPATIBILIDAD Rh o ABO	3	0,3
658.1	ROTURA PREMATURA BOLSA	3	0,3
768.4	SUFRIMIENTO FETAL S/E	1	0,1
768.4	ASFIXIA	1	0,1
666.1	HEMORRAGIA ANTEPARTO	1	0,1
761.2	OLIGO HIDRAMNIOS	1	0,1
667.0	NO EXPULSION DE PLACENTA	1	0,1
777.1	ILEO MECONIAL	1	0,1
TOTAL		525	61,5
000.0	SIN PATOLOGIA	323	38,1
TOTAL		848	

tuvieron una evolución normal (38,1%). El 61,5% restante presentaba algún tipo de alteración que podía aumentar la morbilidad de estos niños durante este periodo.

Las condiciones más frecuentes son la anoxia (43,1%), que globalmente refleja un sufrimiento fetal o neonatal muy importante en este tipo de pacientes, y la hipotonía (12,2%), rasgo muy marcado en el Síndrome de Down.

Aunque la ictericia fisiológica es un hecho relativamente frecuente en el recién nacido normal, se puede considerar una circunstancia que añade gravedad a un parto distócico o a un recién nacido malformado. La frecuencia con que se ha presentado en nuestra población es del 8,5%.

#### 3.2.4. PESO AL NACIMIENTO

Es una variable cuantitativa, recogida en gramos, que posteriormente se ha dividido en clases con límites <2000 a >4000.

Las curvas de distribución en frecuencias relativas para los tres subgrupos son normales (Ver gráfico II.)

El peso al nacimiento tiene una media global aproximadamente de 3000 gramos, y para los diferentes grupos:

- Subgrupo A1	$\bar{x}=2.997$	$\delta s= 601,53$
- Subgrupo A2	$\bar{x}=2.900$	$\delta s= 586,61$
- Grupo B	$\bar{x}=2.923$	$\delta s= 396,25$

Las diferencias entre ellos no son significativas, test de igualdad de medias  $F= 1,4372$ ,  $p= 0,2303$ , como tampoco lo es la relación entre sexo y peso al nacimiento (gráfico III).

El peso al nacimiento en población general española, se ha extraído de

Grafico II. Peso al nacimiento.

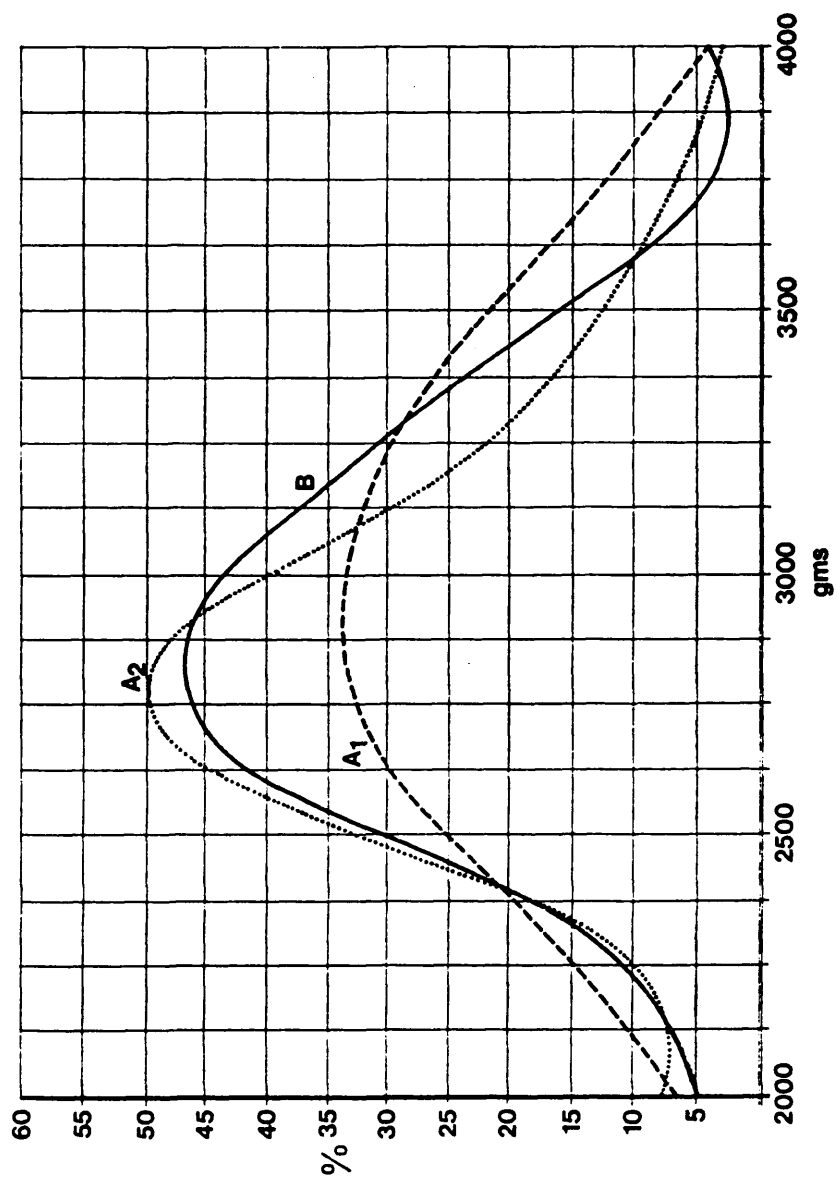
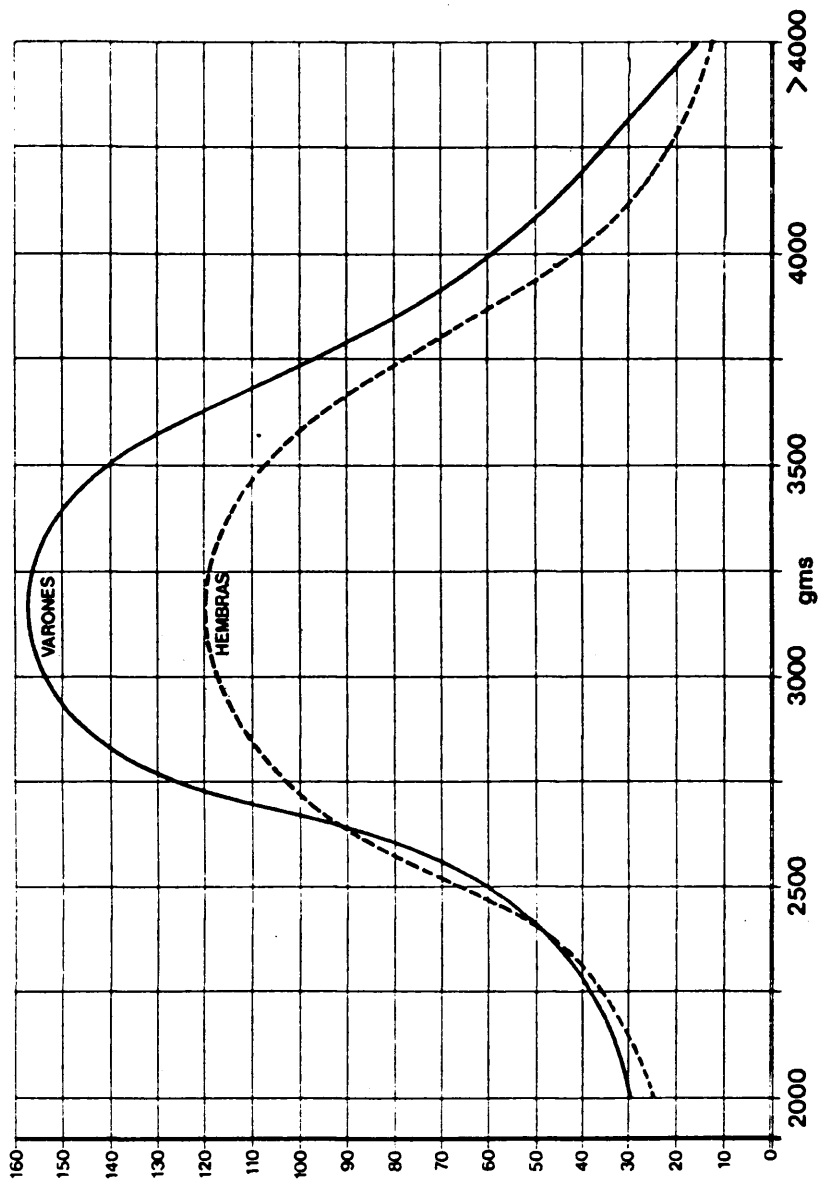




Gráfico III. Relación peso/sexo



las curvas de crecimiento publicadas por la Fundación Orbegozo (1985). En dichas tablas, el peso medio para niños es de 3.500  $\delta$ s= 450,0; y para niñas de 3.320  $\delta$ s= 410,0, existiendo diferencias significativas con relación a la población anterior.

### 3.2.5. SEXO.

#### 3.2.5.1. RAZON SEXUAL EN LOS SUBGRUPOS.

Es una variable cualitativa recogida practicamente en el 100% de las historias. Los casos en que no constaba eran aquellos en los que no había sido posible obtener el cariotipo en sangre periférica y no se disponía del árbol genealógico.

La frecuencia de varones y hembras y la razón sexual la hemos considerado en cada subgrupo independientemente.

La razón sexual está inclinada a favor de los varones en las trisomías primarias o libres (Subgrupo A1 y Grupo B), y hay un ligero exceso de hembras en el Subgrupo A2 (Otras variantes citogenéticas) (Tabla 3.XVII).

En el Subgrupo A1 hay un caso de disgenesia gonadal mixta, el cariotipo del probandus era 47,XY+21 y su fenotipo era femenino.

TABLA 3.XVII. SEXO (Todos los Grupos)

	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
	Nº CASOS	%	Nº CASOS	%	Nº CASOS	%
HEMBRAS	621	43,1	67	53,6	65	41,9
VARONES	*820	56,9	58	46,4	90	58,1
TOTAL	1.441	100,0	125	100,0	155	100,0
RAZON SEXUAL V/H	1,3		0,8		1,4	

\* Un caso de disgenesia gonadal mixta.

Existen diferencias significativas entre los subgrupos A1/A2  $\chi^2 = 4,7354$ ,  $p < 0,05$ , pero no entre el subgrupo A1 y grupo B.

### 3.2.5.2. RAZON SEXUAL EN EL SUBGRUPO A2

Dentro del Subgrupo A2, la razón sexual para las trisomías por translocación D/G, por translocación G/G y en mosaico, son las expuestas en la Tabla 3.XVIII.

**TABLA 3.XVIII. SEXO (Subgrupo A2)**

	TRISOMIAS TRANSLOC. D/G		TRISOMIAS TRANSLOC. G/G		TRISOMIAS EN MOSAICO	
	N° CASOS	%	N° CASOS	%	N° CASOS	%
HEMBRAS	21	50,0	11	52,4	27	53,0
VARONES	21	50,0	10	47,6	24	47,0
TOTAL	42	100,0	21	100,0	51	100,0
RAZON SEXUAL V/H	1		0,9		0,8	

No existen diferencias significativas entre las translocaciones robertsonianas y los mosaicos  $\chi^2 = 0,0838$ ,  $p > 0,1$ .

### 3.2.5.3. RAZON SEXUAL A DIFERENTES EDADES

Sólo se han tenido en cuenta los casos por trisomía primaria.

No había diferencias significativas entre los diferentes grupos de edades  $\chi^2 = 2,443$ ,  $p > 0,01$ . Tampoco existen diferencias entre los grupos menores de un año, testados frente a los mayores de diez años  $\chi^2 = 0,0316$ ,  $p > 0,1$ . Tabla 3.XIX.

TABLA 3.XIX. RAZON SEXUAL A DIFERENTES EDADES.

EDAD	VARONES	HEMBRAS	RAZON SEXUAL
LA/BC	7	5	1,4
<1 AÑO	454	357	1,3
1 AÑO	70	67	1,0
2 AÑOS	40	29	1,4
3-10 AÑOS	132	91	1,4
> 10 AÑOS	88	66	1,3
TOTAL	791	615	

## 3.2.5.4. RAZON SEXUAL/AÑO DE NACIMIENTO.

En el subgrupo A1 no existen cambios en la razón sexual según el año de nacimiento, no habiendo diferencias significativas:  $\chi^2 = 3,4693$ ,  $p > 0,1$ .

Tabla 3.XX.

TABLA 3.XX. RAZON SEXUAL/AÑO DE NACIMIENTO.

AÑO	VARONES	HEMBRAS	RAZON SEXUAL
<70	305	215	1,4
70-74	151	138	1,1
75-79	192	139	1,4
>80	187	148	1,3
TOTAL	835	640	1,3

## 3.2.5.5. RAZON SEXUAL EN LA POBLACION GENERAL

No hemos considerado necesario analizar la razón sexual de todos los años de la población general española. El período elegido comprende los años 1974 a 1978. Tabla 3.XXI.

TABLA 3.XXI. POBLACION GENERAL.

AÑO	TOTAL NACIMIENTOS	VARONES	HEMBRAS	RAZON SEXUAL
1974	682.010.	350.030	331.980	1,05
1975	669.378	346.386	322.992	1,07
1976	677.456	349.232	328.224	1,06
1977	656.357	339.101	317.256	1,06
1978	636.892	329.779	307.113	1,07
TOTAL	3.322.093	1.714.528	1.607.565	1,06

Existen diferencias significativas,  $\chi^2=15,112$ ,  $p<0,0001$ , entre población general y población Síndrome de Down por trisomía primaria, pero no entre población general y subgrupo A2,  $\chi^2= 1,2250$   $p>0,1$ .

### **3.3. CARACTERISTICAS POSTNATALES.**

#### **3.3.1. FENOTIPO.**

##### **3.3.1.1. FENOTIPO / MOSAICO.**

#### **3.3.2 MORTALIDAD.**

##### **3.3.2.1. FRECUENCIA DE MORTALIDAD.**

##### **3.3.2.2. PERIODO DE MAXIMA MORTALIDAD.**

##### **3.3.2.3. POSIBLES CAUSAS DE MORTALIDAD.**

##### **3.3.2.4. SEXO / MORTALIDAD.**

#### **3.3.3. PATOLOGIA ASOCIADA AL SINDROME DE DOWN.**

##### **3.3.3.1. MALFORMACIONES Y/O ANOMALIAS CONGENITAS.**

##### **3.3.3.1.1. MALFORMACIONES CARDIACAS.**

##### **3.3.3.1.1.1. MALFORMACIONES CARDIACAS SEGUN LA TRIBU.**

##### **3.3.3.1.2. MALFORMACIONES DIGESTIVAS.**

##### **3.3.3.1.3. OTRAS MALFORMACIONES Y/O ANOMALIAS CONGENITAS.**

##### **3.3.3.1.4. ASOCIACIONES MALFORMATIVAS.**

##### **3.3.3.2. ENFERMEDADES GENETICAS.**

##### **3.3.3.3. ENFERMEDADES ADQUIRIDAS.**

##### **3.3.3.3.1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS.**

##### **3.3.3.3.2. TRASTORNOS ENDOCRINO-METABOLICOS.**

##### **3.3.3.3.3. ALTERACIONES SISTEMA NERVIOSO.**

##### **3.3.3.3.4. TRASTORNOS HEMATOLOGICOS Y OTROS.**

##### **3.3.3.3.5. OTRAS ALTERACIONES.**

#### **3.3.4. RELACIONES ENTRE VARIABLES.**

### 3.3. CARACTERISTICAS POSTNATALES.

#### 3.3.1. FENOTIPO.

Todos los pacientes estudiados y confirmados citogenéticamente, portadores de trisomía 21, habían sido enviados al laboratorio de citogenética por el pediatra o internista con sospecha clínica o diagnóstico de Síndrome de Down. Esto condiciona el hecho de que en un gran número de historias no se haga constar, de forma minuciosa y detallada, todos y cada uno de los signos que conforman el fenotipo Down, sino que, de un modo general, son calificados como fenotípicamente típicos o no típicos.

El parámetro fenotipo ha sido tratado como una variable cualitativa. Los resultados se exponen en la Tabla 3.XXII.

**TABLA 3.XXII FENOTIPO.**

	NO COMPUTADOS		COMPUTADOS		FENOTIPO TÍPICO		FENOTIPO NO TÍPICO	
	N° CASOS	%	N° CASOS	%	N° CASOS	%	N° CASOS	%
SUBGRUPO A1	555	38,4	891	61,6	770	86,4	121	13,6
SUBGRUPO A2*	51	40,5	43	59,5	34	79,0	9	21,0
GRUPO B	119	78,3	33	21,7	30	91,0	3	9,0

\* Mosaicos excluidos N=32.

Los porcentajes de casos con fenotipo típico fueron 86,4% (Subgrupo A1), 79% (Subgrupo A2) y 91% (Grupo B). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas; las trisomías primarias frente a los mosaicos  $\chi^2 = 9,2683$ ,  $p=0,003010$ . No había diferencias  $\chi^2 = 1,2869$   $p=0,2566$  entre fenotipo de trisomías primarias y fenotipo por translocación.

#### 3.3.1.1. FENOTIPO/MOSAICO.

En 32 de los 51 individuos con trisomía 21 en mosaico se especificaba el fenotipo.

Exhibían fenotipo típico 21/32 (65,6%) y no típico 11/32 (34,4%). (Tabla 3.XXIII).

TABLA 3.XXIII FENOTIPO / MOSAICO.

	FENOTIPO TÍPICO	FENOTIPO NO TÍPICO	NO CONSTA
VARONES	8	5	11
HEMBRAS	13	6	8
TOTAL	21 (65,6%)	11 (34,4%)	19

No existían diferencias fenotípicas entre varones y hembras ( $p=0,4874$ ).



### 3.3.2. MORTALIDAD

#### 3.3.2.1 FRECUENCIA DE MORTALIDAD.

En nuestra serie, un total de 80 pacientes (entre cariotipados y no cariotipados), habían fallecido entre las 24 horas de vida y los dos años. En este sentido, sólo conocemos lo ocurrido hasta el momento en que se realizó la historia.

La frecuencia de mortalidad (80/1721), es de 4,6%. En el Grupo B se han excluido los 12 casos de fetos afectados diagnosticados prenatalmente. En la Tabla 3.XXIV se hace constar los resultados obtenidos en nuestra serie.

**TABLA 3.XXIV. MORTALIDAD (TODOS LOS GRUPOS).**

EDAD AL EXITUS	N. DE CASOS	%
<24 h.	13	0,7*
48 h.	2	0,1
72 h.	3	0,2
<1 mes	27	1,6*
<6 m.	25	1,4*
<1 año	5	0,3
<2 años	5	0,3
TOTAL	80	-
Vivo	1.641**	95,5
No consta	77	-

\* Período de máxima mortalidad.

\*\* No se ha incluido los 12 fetos afectados diagnosticados prenatalmente.

### 3.3.2.2 PERIODO DE MAXIMA MORTALIDAD.

Las edades a las que se ha producido mayor tasa de mortalidad en nuestra serie han sido:

- En las primeras 72 horas           0,9%   ..... 22,5% (18/80)
- Durante el primer mes de vida       1,6%   ..... 35,0% (28/80)
- En los seis primeros meses de vida 1,4%   ..... 30,0% (24/80)

### 3.3.2.3 POSIBLES CAUSAS DE MORTALIDAD.

En las Tablas 3.XXVa y 3.XXVb, se ha correlacionado la edad al fallecimiento con otros factores (sexo, cariotipo y patología presente en el probandus).

En 28 casos no se disponía de confirmación citogenética, condicionada posiblemente por fallo en el cultivo de sangre periférica, que ha impedido realizar un segundo estudio por el fallecimiento precoz del paciente. Esto lo corrobora la mayor frecuencia, 10/28 (35,7%), de casos muertos en las primeras 72 horas en el grupo sin cariotipo, frente a un 8/52 (15,4%) en los cariotipados.

Los 52 casos restantes tenían diagnóstico citogenético (46 trisomías primarias; 2 trisomías en mosaico; 2 trisomías por translocación D/G; 1 trisomía por translocación G/G; 1 doble aneuploidía (Down/Klinefelter).

En cuanto a las posibles causas de mortalidad, las malformaciones cardíacas ocupaban el primer lugar (42 casos). Le siguen en orden de frecuencia las malformaciones del aparato digestivo.

El resto de posibles causas de mortalidad está constituido por una patología muy variada. En dos casos no aparecían antecedentes patológicos de interés y en 19 casos se desconocían.

## MALFORMACIONES CARDIACAS.

- Cardiopatía congénita S/E ....	21
- C.A.V.C. ....	8
- C.I.V. ....	6
- Tetralogía de Fallot .....	5
- Transposición grandes vasos ...	1
- Estenosis mitral congénita ...	1
TOTAL .....	42

## MALFORMACIONES DEL APARATO DIGESTIVO.

- Atresia intestino delgado ....	3
- Atresia conducto biliar .....	1
- Atresia esofágica .....	1

## OTRAS CAUSAS DE MORTALIDAD.

- Polimalformados sin especificar.	7
- Leucemia S/E .....	1
- Meningitis .....	1
- Hidramnios durante la gestación.	1
- Prematuridad y otras .....	3

El tipo de patología presente, tanto en el grupo cariotipado, como sin cariotipo, son similares. Tablas 3.XXVa y 3.XXVb.

TABLA 3.XXVa MORTALIDAD CASOS NO CARIOTIPADOS.

CODIGO O.M.S.	TIPO MALFORMACION	SEXO	EDAD AL EXITUS
745.4	C.I.V.	V	72 horas
751.1	ATRESIA INTESTINO DELGADO	H	<1 mes
208.9	LEUCEMIA S/E	V	<1 mes
745.6	ESTENOSIS MITRAL CONGENITA	V	2 años
745.4	C.I.V.	V	<1 mes
746.9	C. CONGENITA S/E	V	1 año
746.9	C. CONGENITA S/E	H	24 horas
-	?	V	24 horas
-	?	V	24 horas
-	?	V	24 horas
751.1	ATRESIA INTESTINO DELGADO	V	48 horas
-	?	H	< 6 meses
-	?	H	< 6 meses
-	?	V	< 6 meses
751.1	ATRESIA INTESTINO DELGADO	V	< 1 mes
-	?	V	24 horas
746.9	C. CONGENITA S/E	V	< 6 meses
745.2	TETRALOGIA FALLOT	H	2 años
746.9	C. CONGENITA S/E	V	24 horas
750.3	ATRESIA ESOFAGO + FISTULA	H	24 horas
-	?	V	24 horas
-	?	V	1 año
745.4	C.I.V.	H	< 1 mes
-	?	H	< 1 mes
746.9	C. CONGENITA S/E	V	< 1 mes
746.9	C. CONGENITA S/E	V	< 6 meses
746.9	C. CONGENITA S/E	V	< 1 mes
-	?	H	< 6 meses

TOTAL ... 28

Varones 19  
Hembras 9

TABLA 3.XXVb MORTALIDAD (CASOS CON CARIOTIPO)

CARIOTIPO	CODIGO O.M.S.	TIPO MALFORMACION	SEXO	EDAD AL EXITUS
47,XX+21	745.6	C.A.V.C.	H	< 6 meses
47,XX+21	745.6	C.A.V.C.	H	72 horas
46,XX/47,XX+21	460.0	INFECC. RESPIR. REPETICION	H	2 años
47,XY+21	-	?	V	< 1 mes
47,XX+21	745.2	TETRALOGIA FALLOT	H	2 años
47,XY+21	745.2	TETRALOGIA FALLOT	V	< 6 meses
47,XY+21	745.2	TETRALOGIA FALLOT	V	< 1 mes
47,XX+21	745.2	TETRALOGIA FALLOT	H	< 1 mes
47,XX+21	-	PREMATURIDAD	H	< 1 mes
47,XY+21	000.0	SIN PATOLOGIA	V	< 6 meses
47,XY+21	745.6	C.A.V.C.	V	< 6 meses
47,XX+21	745.6	C.A.V.C.	H	< 1 mes
47,XX+21	745.6	C.A.V.C.	H	< 6 meses
47,XY+21	746.9	C. CONGENITA S/E	V	< 1 mes
47,XY+21	761.3	HIDRAMNIO	V	< 1 mes
47,XX+21	759.7	POLIMALFORMADO S/E	H	24 horas
47,XX+21	746.9	C. CONGENITA S/E	H	< 6 meses
47,XX+21	746.9	C. CONGENITA S/E	V	< 6 meses
46,XY+t(14/21)	759.7	POLIMALFORMADO S/E	V	< 1 mes
46,XX/47,XX+21	759.7	POLIMALFORMADO S/E	H	< 1 mes
47,XY+21	-	?	V	1 año
47,XY+21	759.7	POLIMALFORMADO S/E	V	72 horas
47,XY+21	759.7	POLIMALFORMADO S/E	V	< 6 meses
48,XXY+21	759.7	POLIMALFORMADO S/E	V	< 1 mes

TABLA 3.XXVb MORTALIDAD (CASOS CON CARIOTIPO) (Cont.)

CARIOTIPO	CODIGO O.M.S.	TIPO MALFORMACION	SEXO	EDAD AL EXITUS
47,XY+21	746.9	C. CONGENITA S/E	V	< 1 mes
47,XY+21	746.9	C. CONGENITA S/E	V	< 6 meses
47,XY+21	751.6	ATRESIA CONDUCTO BILIAR	V	< 1 mes
47,XY+21	746.9	C. CONGENITA S/E	V	< 1 mes
47,XY+21	000.0	SIN PATOLOGIA	V	6 meses
47,XY+21	745.4	C.I.V.	V	1 mes
47,XY+21	-	?	V	6 meses
47,XY+21	-	?	V	24 horas
47,XX+21	746.9	C. CONGENITA S/E	H	6 meses
47,XY+21	-	?	V	24 horas
47,XX+21	746.9	C. CONGENITA S/E	H	1 año
47,XY+21	746.9	C. CONGENITA S/E	V	1 mes
47,XX+21	-	?	H	48 horas
47,XX+21	746.9	C. CONGENITA S/E	H	24 horas
47,XY+21	-	?	V	1 mes
47,XY+21	745.6	C.A.V.C.	V	1 año
47,XY+21	-	?	V	24 horas
47,XY+21	746.9	C. CONGENITA S/E	V	6 meses
47,XY+21	745.6	C.A.V.C.	V	6 meses
46,XX+t(14/21)	746.9	C. CONGENITA S/E	H	6 meses
47,XY+21	322.9	MENINGITIS	V	2 años
46,XY+t(21/21)	746.9	C. CONGENITA S/E	V	6 meses
47,XX+21	745.6	C.A.V.C.	H	1 mes
47,XY+21	745.1	TRANSPOSIC. GRANDES VASOS	V	6 meses

TABLA 3.XXVb MORTALIDAD (CASOS CON CARIOTIPO) (Cont.)

CARIOTIPO	CODIGO O.M.S.	TIPO MALFORMACION	SEXO	EDAD AL EXITUS
47,XX+21	759.7	POLIMALFORMADO S/E	H	6 meses
47,XX+21	746.9	C. CONGENITA S/E	H	1 mes
47,XY+21	745.4	C.I.V.	V	6 meses
47,XX+21	745.4	C.I.V.	H	1 mes
TOTAL ...		52	Varones 32 Hembras 20	

## 3.3.2.4. SEXO / MORTALIDAD

Es mayor el número de varones fallecidos (51) que el de hembras (29), con razón sexual de 1,7 a favor de los varones. Tabla 3.XXVI.

TABLA 3.XXVI SEXO / MORTALIDAD CARIOTIPADOS Y NO CARIOTIPADOS.

	HEMBRAS	VARONES	TOTAL
<72 h.	6	12	18
<1 mes	10	17	27
<6 meses	9	16	25
1 año	1	4	5
2 años	3	2	5
VIVOS TODAS EDADES	724	917	1.641

Las diferencias entre varones y hembras, en relación con una mayor o menor mortalidad, no fueron estadísticamente significativas  $\chi^2 = 1,6130$   
 $p=0,2040$ .

### 3.3.3. PATOLOGIA ASOCIADA

Considerando los tres grupos en conjunto, esta variable se recogió en 1.377 historias.

Hemos considerado tres tipos de patología:

- Malformaciones y/o anomalías congénitas.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades adquiridas.

#### 3.3.3.1 MALFORMACIONES Y/O ANOMALIAS CONGENITAS.

Se diagnosticaron 462 malformaciones y/o anomalías congénitas (ver Tabla 3.XXVII). Estas malformaciones correspondían a 424 individuos, es decir, en 38 casos, el paciente presentó más de una malformación y/o anomalía asociada, constituyendo en ocasiones un síndrome polimalformativo. Tabla 3.XXIX.



**TABLA 3.XXVII MALFORMACIONES Y ANOMALIAS CONGENITAS.**  
**(TODOS LOS GRUPOS).**

CODIGO O.M.S.	TIPO DE MALFORMACION	N° CASOS	% MALFORMADOS	% TOTAL SD
746.9	CARDIOPATIA CONGENITA S/E	120	25,9	8,7
745.6	C.A.V.C.	74	16,0	5,4
745.4	C.I.V.	72	15,6	5,2
745.2	TETRALOGIA FALLOT	13	2,8	0,9
747.0	PERSISTENCIA CONDUCTO ARTERIOSO	9	1,9	0,6
747.2	ANOMALIA AORTA	1	0,2	0,07
745.0	ANOMALIA TRONCO ARTERIOSO	1	0,2	0,07
745.6	ESTENOSIS MITRAL CONGENITA	2	0,4	0,15
746.3	ESTENOSIS CONGENITA VALVULA AORTA	1	0,2	0,07
745.5	OSTIUM SECUNDUM	1	0,2	0,07
746.8	OTRAS	4	0,8	0,3
745.1	TRANSPOSICION GRANDES VASOS	1	0,2	0,07
747.3	ESTENOSIS ARTERIA PULMONAR	4	0,8	0,3
745.6	C.I.A.	2	0,4	0,15
749.0	FISURA PALATINA	3	0,6	0,2
749.1	FISURA PALATINA + LABIO LEPORINO	1	0,2	0,07
750.3	FISTULA TRAQUEO-ESOFAGICA	5	1,0	0,4
750.5	ESTENOSIS HIPERTROFICA DEL PILORO	1	0,2	0,07
751.1	ATRESIA INTESTINO DELGADO	4	0,8	0,3
751.2	ATRESIA ANAL	4	0,8	0,3
751.3	ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG	4	0,8	0,3
751.6	ATRESIA CONDUCTO BILIAR	1	0,2	0,07
750.3	ATRESIA ESOFAGO Y DUODENO	2	0,4	0,15
751.5	DUPLICACION INTESTINAL	1	0,2	0,07
751.7	PANCREAS AMULAR	3	0,6	0,2

751.6	HEPATOMEGALIA CONGENITA	2	0,4	0,15
752.5	CRIPTORQUIDIA	6	1,3	0,4
752.6	HIPOSPADIAS	5	1,0	0,4
753.5	EXTROFIA VESICAL	1	0,2	0,07
753.7	PERSISTENCIA URACO	1	0,2	0,07
753.9	MALFORMACION RENAL S/E	1	0,2	0,07
754.2	CIFOESCOLIOSIS	1	0,2	0,07
754.4	LUXACION CONGENITA CADERA	10	2,1	0,7
744.5	PTERIGIUM	1	0,2	0,07
754.8	PECTUS CARINATUM	1	0,2	0,07
755.0	POLIDACTILIA	5	1,0	0,4
755.1	SINDACTILIA	14		1,0
755.2	AGENESIA 5° DEDO MANOS	1	0,2	0,07
742.1	MICROCEFALIA	1	0,2	0,07
744.1	APENDICE PREAURICULAR	3	0,6	0,2
744.3	ANOMALIA OIDO	3	0,6	0,2
748.3	LARINGOMALACIA (1)	1	0,2	0,07
759.7	POLIMALFORMADOS S/E	8	1,7	0,6
379.5	MISTAGMUS	25	5,4	1,8
378.0	ESTRABISMO	18	3,8	1,3
367.1	MIOPIA MAGNA	10	2,1	0,7
743.3	CATARATA CONGENITA	7	1,5	0,5
360.0	ENDOFTALMIA	1	0,2	0,07
743.6	ANOMALIA CONGENITA PARPADOS	1	0,2	0,07
743.1	MICROFTALMIA	1	0,2	0,07
TOTAL MALFORMACIONES		462	95,5	33,6
TOTAL MALFORMADOS		424		

(1) Un hermano del probandus tX/21, también tiene laringomalacia.

### 3.3.3.1.1 MALFORMACIONES CARDIACAS

Son las más frecuentes, apareciendo en el 22% del total de niños afectados de Síndrome de Down.

Los tipos de cardiopatía congénita, según la frecuencia que presentan, son:

C.A.V.C. ....	5,4%
C.I.V. ....	5,2%
Fallot ....	0,9%
P.C.A. ....	0,6%
Estenosis a. pulmonar ..	0,3%

Otros tipos de malformaciones cardíacas están representadas en mucha menor proporción.

Cardiopatías congénitas sin especificar, se registraron en el 8,7% del total de afectados Síndrome de Down.

#### 3.3.3.1.1.1. MALFORMACIONES CARDIACAS SEGUN LA TRIBU.

En la Tabla 3.XXVIII, se exponen las malformaciones cardíacas según la tribu (septal, conal o aórtica).

TABLA 3.XXVIII. TIPOS DE CARDIOPATIA SEGUN LA TRIBU (SEPTAL, CONAL, AORTICA).

CARDIOPATIA CONGENITA ESPECIFICADA			
TRIBU	ANOMALIA	N. CASOS	% MALF. CARDIACAS
SEPTAL	C.A.V.C.	74	42,0
	C.I.V.	72	40,6
	C.I.A.	3	1,7
CONAL	TETRALOGIA FALLOT	13	7,4
	ESTENOSIS PULMONAR	4	2,2
	TRANSP. GRANDES VASOS	1	0,5
AORTICA	DUCTUS ART. PERSISTENTE (D.A.P.)	9	5,1
	ESTENOSIS AORTICA	1	0,5
	COARTACION AORTICA	-	
	TOTAL	177	100,0

### 3.3.3.1.2 MALFORMACIONES DEL APARATO DIGESTIVO.

Siguen en frecuencia a las anteriores, aunque a una gran distancia, 2,3% del total de Síndrome de Down.

En cuanto a los tipos de malformación según la frecuencia, se obtuvieron los siguientes resultados:

1° En primer lugar se encuentran las atresias a diferentes niveles del tracto digestivo:

- Intestino delgado .....	0,3%
- Anal .....	0,3%
- Esófago .....	0,15%

2° Fístula traqueo-esofágica ..... 0,4%

3° Enfermedad de Hirschsprung ..... 0,3%

4° Páncreas anular ..... 0,2%

El resto estaban presentes en mucha menor frecuencia.

### 3.3.3.1.3 OTRAS MALFORMACIONES Y ANOMALIAS CONGENITAS.

En la Tabla 3.XXVII quedan reseñadas, así como sus frecuencias en nuestra población Síndrome de Down.

Sólo destacaremos en este grupo:

- Sindactilia .....	1%
- Luxación congénita .....	0,7%
- Polidactilia .....	0,4%
- Criptorquidia .....	0,4%
- Hipospadias .....	0,4%

#### 3.3.3.1.4 ASOCIACIONES MALFORMATIVAS.

En la Tabla 3.XXIX se han recogido aquellos casos que presentaban dos o más malformaciones. Lo más frecuente es que ambas malformaciones sean cardiopatías congénitas o cardiopatía congénita y malformación digestiva.

No se han encontrado asociaciones específicas entre grupos de malformaciones.

TABLA XXIX. ASOCIACIONES MALFORMATIVAS.

CODIGO O.M.S.	MALFORMACION/ANOMALIA	CODIGO O.M.S.	OTRA MALFORMACION/ANOMALIA/ PATOLOGIA
745.4	C.I.V.	751.7	PANCREAS ANULAR
745.4	C.I.V.	250.1	DIABETES JUVENIL
745.4	C.I.V.	747.0	PERSISTENCIA CONDUCTO ARTERIOSO
745.4	C.I.V.	774.4	HEPATITIS CONNATAL
745.6	C.A.V.C.	751.1	ATRESIA DUODENAL Y ESOFAGICA
745.4	C.I.V.	743.3	CATARATA CONGENITA
745.6	C.A.V.C.	751.7	PANCREAS ANULAR
745.6	C.A.V.C.	460.0	INF. RESPIRATORIAS REPETICION
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	378.9	ESTRABISMO CONVERGENTE
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	755.0	POLIDACTILIA
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	379.5	NISTAGMUS
743.3	CATARATA CONGENITA	367.1	MIOPIA MAGNA
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	480.9	BRONCONEUMONIA S/E
367.1	MIOPIA MAGNA	378.9	ESTRABISMO CONVERGENTE
745.6	C.A.V.C.	745.4	C.I.V.
745.4	C.I.V.	751.1	ATRESIA ESOFAGO
745.4	C.I.V.	367.1	MIOPIA MAGNA
745.6	C.A.V.C.	747.0	PERSISTENCIA CONDUCTO ARTERIOSO
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	751.6	HEPATOMEGALIA CONGENITA
745.6	C.A.V.C.	250.0	DIABETES JUVENIL
378.0	ESTRABISMO	271.3	MALABSORCION
745.4	C.I.V.	751.6	HEPATOMEGALIA CONGENITA
745.4	C.I.V.	271.3	MALABSORCION
745.6	C.A.V.C.	747.0	PERSISTENCIA CONDUCTO ARTERIOSO
745.6	C.A.V.C.	747.3	ESTENOSIS ARTERIA PULMONAR

TABLA XXIX. ASOCIACIONES MALFORMATIVAS.

CODIGO O.M.S.	MALFORMACION/ANOMALIA	CODIGO O.M.S.	OTRA MALFORMACION/ANOMALIA/ PATOLOGIA
745.6	C.A.V.C.	747.3	ESTENOSIS ARTERIA PULMONAR
745.2	TETRALOGIA FALLOT	747.3	ESTENOSIS ARTERIA PULMONAR
745.4	C.I.V.	745.6	C.I.A.
745.6	C.A.V.C.	747.0	PERSISTENCIA CONDUCTO ARTERIOSO
745.4	C.I.V.	237.7	ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN
745.4	C.I.V.	379.5	NISTAGMUS
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	751.3	ENFERMEDAD DE HIRSCHPRUNG
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	750.3	FISTULA TRAQUEO-ESOFAGICA
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	751.2	ATRESIA ANAL
		753.9	MALFORMACION RENAL
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	754.8	PECTUS CARINATUM
		460.0	INF. RESPIRATORIAS REPETICION
746.9	MALFORMACION CARDIACA S/E	379.5	NISTAGMUS
745.4	C.I.V.	745.6	C.I.A.
		746.5	AFECTACION VALVULAR
745.5	OSTIUM SECUNDUM	378.0	ESTRABISMO
		367.1	MIOPIA MAGNA
745.4	C.I.V.	747.0	PERSISTENCIA CONDUCTO ARTERIOSO
745.4	C.I.V.	751.3	ENFERMEDAD DE HIRSCHPRUNG
745.4	C.I.V.	745.6	C.A.V.C.
745.6	C.A.V.C.	751.7	PANCREAS ANULAR
		243.0	HIPOTIROIDISMO
745.4	C.I.V.	755.2	AGENESIA 5° DEDO MANOS
		754.4	LUXACION CONGENITA CADERA
746.9	CARDIOPATIA CONGENITA S/E	650.3	ATRESIA ESOFAGO
		751.1	ATRESIA DUODENO



### 3.3.3.2 ENFERMEDADES GENÉTICAS.

Doce casos presentaron asociación con enfermedades de etiología genética, (Tabla 3.XXX).

**TABLA 3.XXX. ENFERMEDADES GENÉTICAS.**

CODIGO O.M.S.	TIPO DE ENFERMEDAD	N° CASOS	% TOTAL SD
756.8	SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS	2	0,15
755.8	ARTROGRIPOSIS	2	0,15
362.7	RETINITIS PIGMENTARIA	1	0,07
237.7	ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN	1	0,07
277.4	SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON	1	0,07
277.5	MUCOPOLISACARIDOSIS	1	0,07
757.3	QUERATODERMIA	1	0,07
755.7	SÍNDROME DE LARSEN	1	0,07
579.0	ENFERMEDAD CELIACA	1	0,07
748.3	LARINGOMALACIA	1	0,07
	TOTAL	12	0,86

### 3.3.3.3 ENFERMEDADES ADQUIRIDAS.

#### 3.3.3.3.1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

Son las más frecuentes, principalmente las respiratorias en un 3,9%

## 3.3.3.3.2. TRASTORNOS ENDOCRINO-METABOLICOS.

Ocupan el segundo lugar en frecuencia:

MALABSORCION S/E .....	0,4%
DIABETES .....	0,4%
TRASTORNOS TIROIDEOS .....	0,2%
TRASTORNOS ENDOCRINOS S/E .....	0,5%
ALTERAC. METABOLISMO DEL CALCIO .	0,15%
HIPOGONADISMO .....	0,07%

## 3.3.3.3.3. SISTEMA NERVIOSO.

EPILEPSIA .....	0,2%
PSICOSIS .....	0,07%
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....	0,07%

## 3.3.3.3.4. TRASTORNOS HEMATOLOGICOS.

Estos están representados en un ... 0,2%.

## 3.3.3.3.5. OTRAS ALTERACIONES:

APARATO DIGESTIVO .....	0,2%
OTRAS .....	0,2%

Resultados en la Tabla 3.XXXI.

TABLA 3.XXI. ENFERMEDADES ADQUIRIDAS

CODIGO O.M.S.	TIPO DE ENFERMEDAD	N° CASOS	% TOTAL SD
246.1	BOCIO	2	0,15
243.0	HIPOTIROIDISMO	1	0,07
259.9	TRASTORNOS ENDOCRINOS S/E	7	0,5
257.2	HIPOGONADISMO	1	0,07
271.3	MALABSORCION S/E	5	0,4
250.1	DIABETES	5	0,4
275.4	ALTERAC. METAB. DEL CALCIO	3	0,2
278.0	OBESIDAD	9	0,7
208.9	LEUCEMIA S/E	1	0,07
283.9	ANEMIA HEMOLITICA	1	0,07
287.3	TROMBOCITOPENIA	1	0,07
776.4	POLICITEMIA NEONATAL	2	0,15
345.9	EPILEPSIA	3	0,2
298.9	PSICOSIS	1	0,07
331.0	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	1	0,07
772.4	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	1	0,07
460.0	INF. RESPIRA. DE REPETICION	53	3,9
770.2	NEUMOTORAX NEONATAL	1	0,07
516.8	NEUMONIA ALVEOLAR	1	0,07
770.5	ATELECTASIA	1	0,07
323.2	POLIOMELITIS	1	0,07
322.9	MEMINGITIS	1	0,07
382.9	OTITIS	1	0,07
774.4	HEPATITIS CONNATAL	1	0,07

TABLA 3.XXI. ENFERMEDADES ADQUIRIDAS (Cont.)

CODIGO O.M.S.	TIPO DE ENFERMEDAD	N° CASOS	% TOTAL SD
389.0	SORDERA DE CONDUCCION	1	0,07
771.8	OTRAS INFECC. NEONATALES S/E	1	0,07
560.0	INVAGINACION INTESTINAL	1	0,07
733.0	INCOMPATIBILIDAD Rh O ABO	3	0,07
429.3	CARDIOMEGALIA	4	0,3
777.1	ILEO MECONIAL	1	0,3
571.8	HEPATOPATIA	1	0,07
779.3	VOMITOS DEL RECIEN NACIDO	1	0,07
775.5	TRASTORNOS ELECTROLITICOS	1	0,07
769.0	SINDROME MEMBRANA HIALINA	4	0,3
704.0	ALOPECIA	3	0,2
783.4	RETRASO ESTATURO PONDERAL	1	0,07

## 3.3.4. RELACION ENTRE VARIABLES

La relación que pueda o no existir entre las variables hasta ahora descritas, se han analizado mediante el programa de tabulación cruzada (P4F) del BMDP.

Para simplificar la exposición de estos resultados, los resumimos en las Tablas siguientes. Cada una de las relaciones se ha realizado entre los tres subgrupos de población (A1) (A2) y (B).

TABLA 3.XXXII RELACIONES ENTRE VARIABLES. SEXO (VARON, HEMBRA).

VARIABLES	TRISOMIAS PRIMARIAS A1	OTRAS TRISOMIAS A2	GRUPO B
PESO NACIMIENTO	p=0,3978	p=0,7890	p=0,7490
PARTO (EUTOCICO-DISTOCICO)	p=0,7713	p=0,3668	p=0,3272
MATURIDAD	p=0,2525	p=0,1808	p=0,1249
AÑO NACIMIENTO	p=0,3248	p=0,4731	p=0,5799
MES NACIMIENTO	p=0,7257	p=0,7800	p=0,0863
AMENAZA ABORTO	p=0,4967	p=0,2317	p=0,1576
MALFORMACION	p=0,6431	p=0,2263	p=0,2377
MORTALIDAD	p=0,4541	p=0,3885	p=0,3517
ANTICONCEPTIVOS	p=0,0614	p=0,1528	p=0,6056
E.P.N.	p=0,1319	p=0,2432	p=0,3145
E.M.N.	p=0,2054	p=0,5318	p=0,7818
F.U.R.	p=0,3512	p=0,7796	p=0,3671

TABLA 3.XXXIII. RELACIONES ENTRE VARIABLES. AMENAZA DE ABORTO (SI,NO)

VARIABLES	TRISOMIAS PRIMARIAS A1	OTRAS TRISOMIAS A2	GRUPO B
PARTO	p=0,0581*	p=0,0209*	p=0,2431
HIPOTONIA, ANOXIA	p=0,1705	p=0,2171	p=0,3360
MATURIDAD	p=0,1852	p=0,6896	p=0,5312
PESO	p=0,0219*	p=0,8821	p=0,0875
MORTALIDAD	p=0,6355	p=0,3539	p=0,9235
MALFORMACION	p=0,4478	p=0,4641	p=0,4416
ANTICONCEPTIVOS	p=0,3525	p=0,5704	p=0,4367
EDAD MATERNA NACIMIENTO	p=0,1305	p=0,6087	p=0,3454
EDAD MATERNA MENARQUIA	p=0,7185	p=0,9609	p=0,3141

TABLA 3.XXXIV. RELACIONES ENTRE VARIABLES. PARTO (EUTOCICO,DISTOCICO)

VARIABLES	TRISOMIAS PRIMARIAS A1	OTRAS TRISOMIAS A2	GRUPO B
HIPOTONIA, ANOXIA	p=0,0000*	p=0,1332	p=0,2817
MATURIDAD	p=0,1088	p=0,1017	p=0,8000
PESO	p=0,7561	p=0,0030*	p=0,2497
MORTALIDAD	p=0,7296	p=0,4744	p=0,1843
MALFORMACION	p=0,7046	p=0,5301	p=0,5398
E.M.N.	p=0,0994	p=0,2557	p=0,0991

TABLA 3.XXXV. RELACION ENTRE VARIABLES. MADURIDAD

VARIABLES	TRISOMIAS PRIMARIAS A1	OTRAS TRISOMIAS A2	GRUPO B
PESO	p=0,0000*	p=0,0350*	p=0,5613
MORTALIDAD	p=0,2467	p=0,7500	p=0,7095
MALFORMACION	p=0,7081	p=0,3551	p=0,2622
E.M.N.	p=0,0212*	p=0,6271	p=0,7534
ANTICONCEPTIVOS	p=0,7163	p=0,4058	-

TABLA 3.XXXVIa. RELACION ENTRE VARIABLES. FENOTIPO (TIPICO/NO TIPICO).

VARIABLES	TRISOMIAS PRIMARIAS A1	OTRAS TRISOMIAS A2	GRUPO B
SEXO	p=0,0171*	p=0,3419	p=0,3729

TABLA. 3.XXXVIb. RELACION ENTRE VARIABLES. MORTALIDAD (SI/NO).

VARIABLES	TRISOMIAS PRIMARIAS A1	OTRAS TRISOMIAS A2	GRUPO B
MALFORMACION	p=0,0*	p=0,0001*	p=0,0000*
E.M.N.	p=0,02*	p=0,4559	p=0,0598

TABLA 3.XXXVIc. RELACION ENTRE VARIABLES. MALFORMACION (SI/NO).

VARIABLES	TRISOMIAS PRIMARIAS A1	OTRAS TRISOMIAS A2	GRUPO B
PESO	p=0,0322*	p=0,1542	p=0,2485

TABLA 3.XXXVIIc. RELACION ENTRE VARIABLES. PESO.

VARIABLES	TRISOMIAS PRIMARIAS A1	OTRAS TRISOMIAS A2	GRUPO B
COMPLICACIONES	p=0,0016*	p=0,0545*	p=0,6653
E.M.N.	p=0,01*	p=0,0891	p=0,4675
ANTICONCEPTIVOS	p=0,1114	p=0,7671	p=0,7022



### 3.4. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS.

#### 3.4.1. CONSANGUINIDAD.

#### 3.4.2. MES DE CONCEPCION.

##### 3.4.2.1. MES DE CONCEPCION/SEXO.

##### 3.4.2.2. MES DE CONCEPCION/AÑO DE NACIMIENTO.

#### 3.4.3. MES DE NACIMIENTO.

##### 3.4.3.1. MES DE NACIMIENTO POBLACION DOWN.

##### 3.4.3.2. MES DE NACIMIENTO/ESTACIONALIDAD.

##### 3.4.3.3. MES DE NACIMIENTO POBLACION GENERAL.

##### 3.4.3.3.1. SUBGRUPO A1/POBLACION GENERAL.

##### 3.4.3.3.2. RELACION ENTRE VARIABLES.

#### 3.4.4. FACTOR EDAD PARENTAL.

##### 3.4.4.1. POBLACIONES CONTROL.

##### 3.4.4.1.1. POBLACION GENERAL ESPAÑOLA (AÑOS 1975-1979)

##### 3.4.4.1.2. POBLACION DEL E.C.E.M.C. (AÑOS 1976-1981).

##### 3.4.4.2. PRESENTE SERIE.

#### 3.4.5. RELACION EDAD MATERNA / EDAD PATERNA AL NACIMIENTO.

#### 3.4.6. RELACION ENTRE VARIABLES.

### 3.4. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS.

#### 3.4.1. CONSANGUINIDAD.

Con relación a esta variable se registró la existencia de consanguinidad y la posibilidad de endogamia entre los padres del probandus.

**TABLA XXXVII. CONSANGUINIDAD**

	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
	N .CASOS	%	N .CASOS	%	N .CASOS	%
NO CONSANGUINIDAD	1.286/1.336	96,3	112/113	99,1	150/154	97,4
SI CONSANGUINIDAD	36/1.336	2,7	1/113	0,9	2/154	1,3
ENDOGAMIA	14/1.336	1,0	-	-	2/154	1,3
NO CONSTA EL DATO	110		13		10	

Los porcentajes se han calculado de acuerdo con el número total de casos recogidos.

Esta variable figura en las historias del subgrupo A1 (1.336/1.446.92.4% de los casos).

Para el subgrupo A2 (113/126. 89.6%).

En el grupo B (154/164. 93.9%).

Las diferencias entre grupos no son estadísticamente significativas; A1/A2,  $p=0,0807$ . A1/B (Test de Fischer), A1/B,  $p=0,3274$ .

## 3.4.2. EPOCA DE LA CONCEPCION. (F.U.R.)

Con el estudio de esta variable se ha valorado el mes durante el cual el niño afecto de Síndrome de Down ha sido concebido, calculado a partir de la F.U.R. No hemos encontrado población control española para poder comparar nuestros resultados, puesto que en los anuarios del I.N.E.E. figura solamente el mes de nacimiento.

En las tablas XXXVIII a y b y gráficos (IV Y V) se exponen los resultados de los tres subgrupos: A1, A2 y B. No existen diferencias significativas.

TABLA XXXVIIIa. EPOCA DE LA CONCEPCION (CALCULADA A PARTIR F.U.R.)

MES	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
	N. CASOS	FREC. REL.	N. CASOS	FREC. REL.	N. CASOS	FREC. REL.
ENERO	58	8,5	5	8,2	4	6,6
FEBRERO	56	8,2	8	13,1	3	4,9
MARZO	39	5,7	7	11,5	8	13,1
ABRIL	62	9,1	5	8,2	6	9,8
MAYO	60	8,8	5	8,2	5	8,2
JUNIO	59	8,6	1	1,6	5	8,2
JULIO	53	7,7	6	9,8	2	3,3
AGOSTO	71	10,4	9	14,8	6	9,8
SEPTIEMBRE	62	9,1	4	6,6	6	9,8
OCTUBRE	57	8,3	2	3,3	7	11,5
NOVIEMBRE	57	8,3	4	6,6	5	8,2
DICIEMBRE	51	7,4	5	8,2	4	6,6
TOTAL	685	100,0	61	100,0	61	100,0

Grafico IV. Momento de la concepcion.

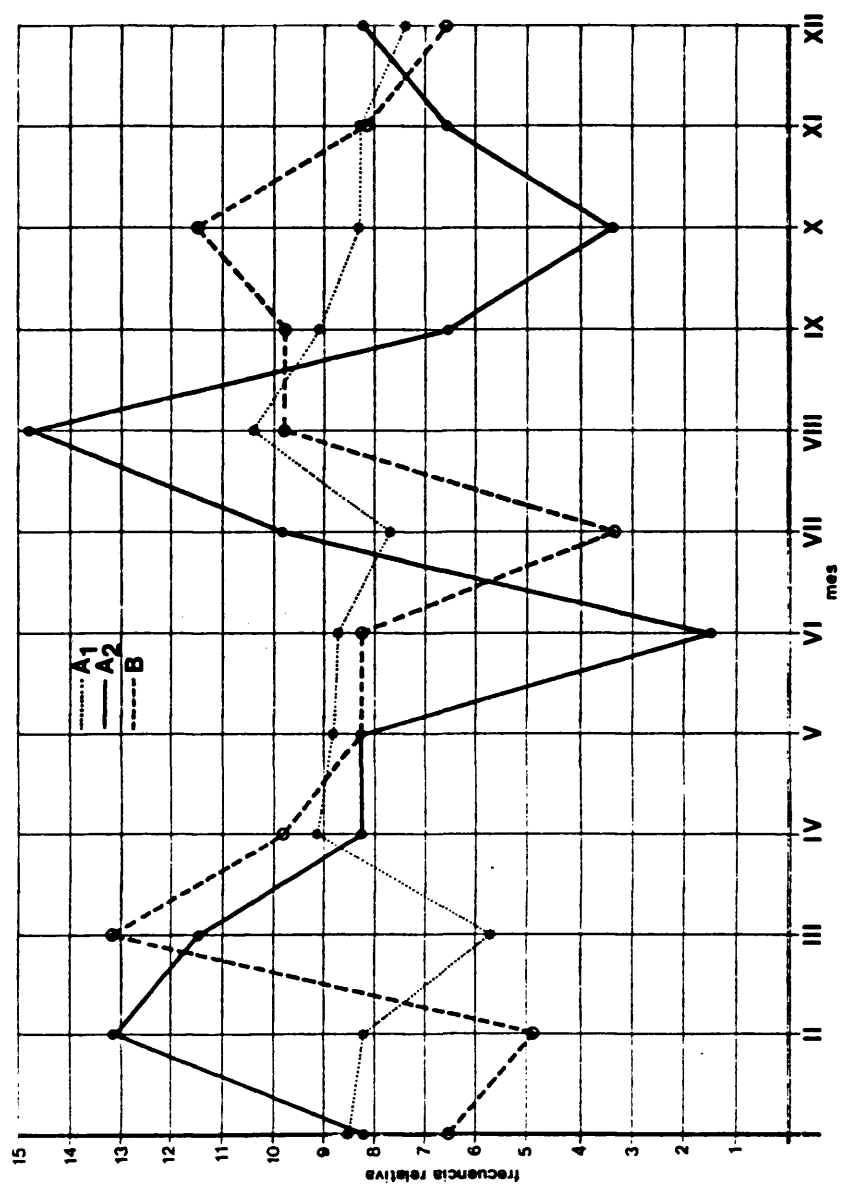


Grafico V. Momento de la concepcion/estacionalidad.

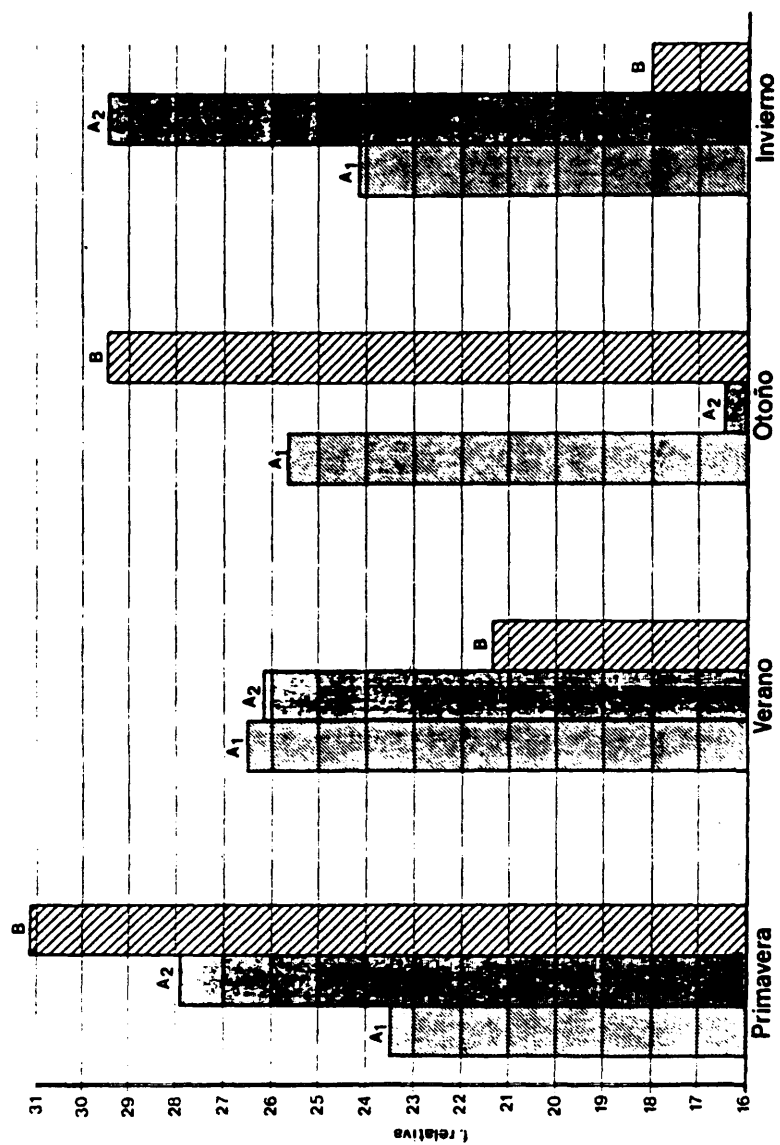


TABLA XXXVIIIb. F.U.R. / ESTACIONALIDAD.

	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
	N. CASOS	%	N. CASOS	%	N. CASOS	%
D/E/F	165	24,1	18	29,5	11	18,0
M/A/M	161	23,5	17	27,8	19	31,1
J/J/A	183	26,7	16	26,2	13	21,3
S/O/N	176	25,7	10	16,4	18	29,5
TOTAL	685	100,0	61	99,9	61	99,9

## 3.4.2.1. F.U.R. / SEXO.

No existen diferencias significativas entre el momento de la concepción y el sexo de los probandi en ninguno de los tres subgrupos.

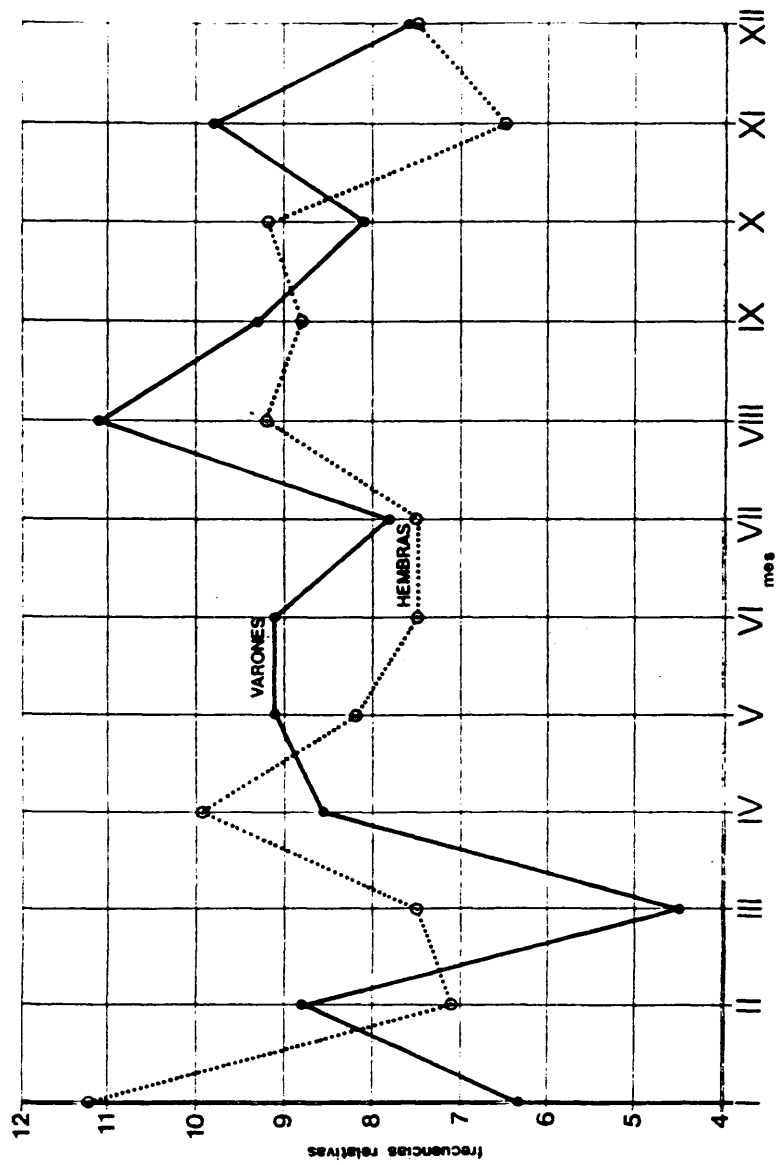
El gráfico (VI) representa las frecuencias relativas en cada uno de los meses, sólo para el subgrupo más numeroso -A1-.

## 3.4.2.2. F.U.R. / AÑO DE NACIMIENTO.

Si consideramos los pacientes Síndrome de Down agrupados por intervalos temporales en los que ocurrió el nacimiento: anteriores a 1970, 1970-1974, 1975-1979 y posteriores al 1980, no encontramos diferencias significativas con relación al momento de la concepción para ninguno de estos períodos en cada grupo de población: A1, A2 y B.

No existen diferencias significativas entre estas poblaciones: ni consideradas por meses.  $\chi^2 = 19,5574$ ,  $p > 0,1$ , ni agrupadas en estaciones.  $\chi^2 = 6,3448$ ,  $p = 0,3856$ .

Grafico VI. Momento de la concepcion (varones/hembras)



## 3.4.3. MES DE NACIMIENTO.

## 3.4.3.1. MES DE NACIMIENTO EN POBLACION DOWN.

La distribución de nuestra población por mes de nacimiento del probandus queda expuesta en la Tabla XXXIXa siguiente:

TABLA XXXIXa. MES DE NACIMIENTO.

MES	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
	N. CASOS	FREC. REL.	N. CASOS	FREC. REL.	N. CASOS	FREC. REL.
ENERO	109	9,1	11	10,4	10	12,7
FEBRERO	102	8,5	6	5,7	4	5,1
MARZO	108	9,0	4	3,8	6	7,6
ABRIL	99	8,3	9	8,5	5	6,3
MAYO	101	8,4	10	9,4	8	10,1
JUNIO	113	9,4	9	8,5	11	13,9
JULIO	108	9,0	8	7,5	7	8,9
AGOSTO	104	8,7	9	8,5	6	7,6
SEPTIEMBRE	105	8,8	12	11,3	4	5,1
OCTUBRE	83	6,9	6	5,7	4	5,1
NOVIEMBRE	88	7,3	10	9,4	9	11,4
DICIEMBRE	78	6,5	12	11,3	5	6,3
TOTAL	1.198		106		79	

Las diferencias entre subgrupos no fueron estadísticamente significativas;  $\chi^2=16,9255$ ,  $p>0,1$ .



## 3.4.3.2. MES DE NACIMIENTO/ESTACIONALIDAD.

Agrupados los nacimientos según las diferentes estaciones, obtuvimos las siguientes frecuencias relativas:

TABLA XXXIXb. MES NACIMIENTO / ESTACIONALIDAD.

ESTACION	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
	N. CASOS	%	N. CASOS	%	N. CASOS	%
D/E/F	289	24,1	29	27,3	19	24,0
M/A/M	308	25,7	23	21,7	19	24,0
J/J/A	325	27,1	26	24,5	24	30,3
S/O/N	276	23,0	28	26,4	17	21,5
TOTAL	1.198	99,9	106	99,9	79	99,8

No se encontraron diferencias significativas entre las tres poblaciones,  $\chi^2=2,2470$ ,  $p>0,1$ , aunque los picos estacionales no son coincidentes.

## 3.4.3.3. MES DE NACIMIENTO POBLACION GENERAL.

Se ha tomado un período de 5 años (1974-1978) de la población general.

En el gráfico (VII) se compara la curva de la población general frente al subgrupo A1 (que es el más numeroso). Tablas XL a y b.

El gráfico VIII representa las frecuencias de nacimiento en las poblaciones mencionadas según la estación del año.

**TABLA 3.XLa. MES DE NACIMIENTO.**

AÑOS 1974-1978		
MES DE NACIMIENTO	SUBTOTAL NACIMIENTOS	FRECUENCIAS RELATIVAS
ENERO	273.282	8,2
FEBRERO	249.891	7,5
MARZO	281.325	8,4
ABRIL	281.656	8,4
MAYO	300.113	9,0
JUNIO	278.362	8,3
JULIO	292.233	8,8
AGOSTO	281.411	8,4
SEPTIEMBRE	281.736	8,5
OCTUBRE	280.449	8,4
NOVIEMBRE	259.108	7,8
DICIEMBRE	263.527	7,9
TOTAL	3.323.093	99,6

**TABLA 3.XLb. MES DE NACIMIENTO/ESTACIONALIDAD.**

ESTACIONES	SUBTOTAL NACIMIENTOS	FRECUENCIAS RELATIVAS
D/E/F	786.700	23,6
M/A/M	863.094	26,0
J/J/A	852.006	25,6
S/O/N	821.293	24,7
TOTAL	3.323.093	99,9

Grafico VII. Mes de nacimiento. Poblacion general / subgrupo A1

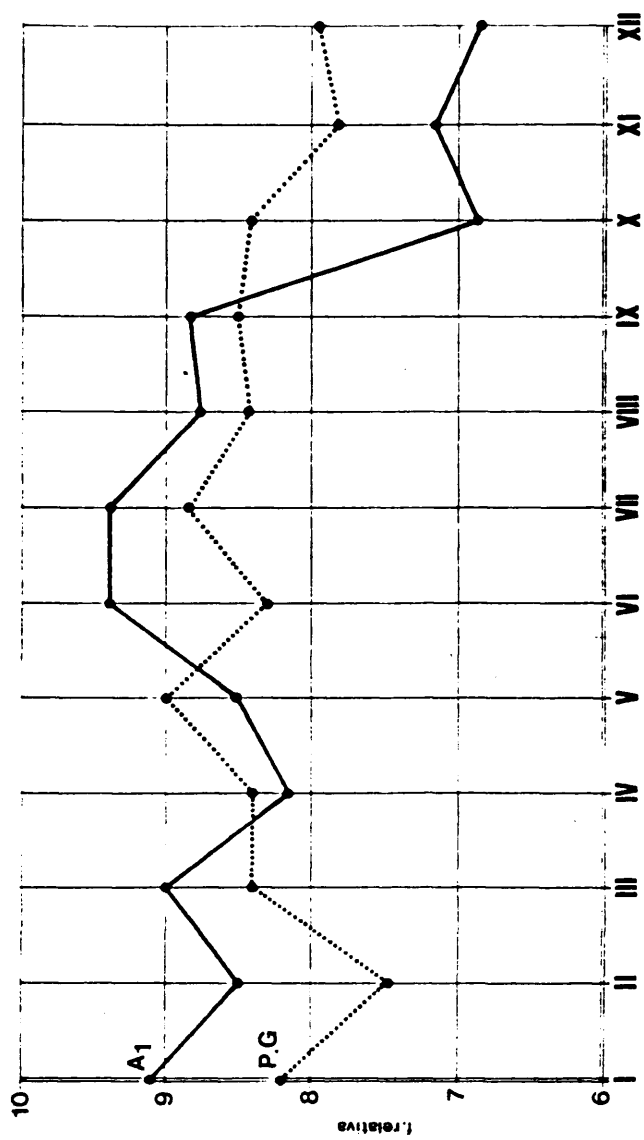
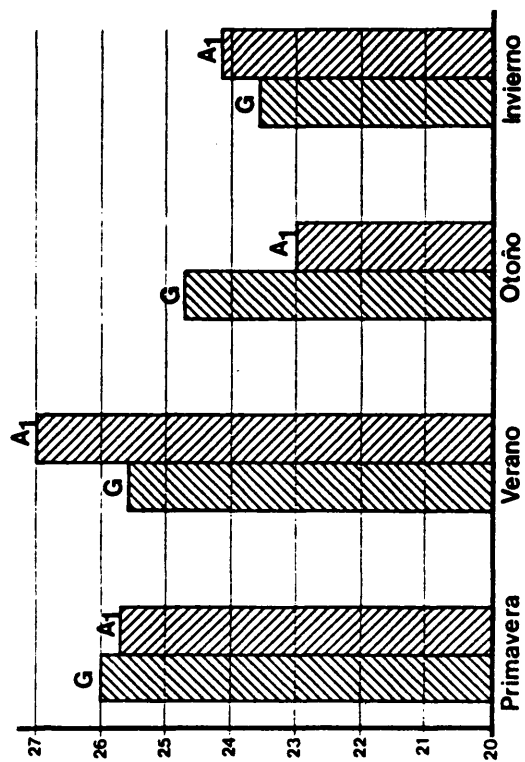


Grafico VIII. Estacionalidad. Poblacion general/subgrupo A<sub>1</sub>



## 3.4.3.3.1. SUBGRUPO A1 / POBLACION GENERAL.

Partiendo de las frecuencias relativas encontradas en población general, calculamos la distribución de frecuencias esperadas en los 1.198 casos recogidos en el subgrupo A1 para esta variable. Tabla 3.XLI.

TABLA 3.XLI. SUBGRUPO A1 / POBLACION GENERAL.

MES NACIMIENTO	OBSERVADOS	ESPERADOS	$\chi^2$
ENERO	109	98,236	1,1794
FEBRERO	102	89,85	1,6429
MARZO	108	100,632	0,5797
ABRIL	99	100,632	0,0264
MAYO	101	107,82	0,4313
JUNIO	113	99,434	1,850
JULIO	108	105,424	0,0629
AGOSTO	104	100,632	0,1127
SEPTIEMBRE	105	101,83	0,0986
OCTUBRE	83	100,632	3,0893
NOVIEMBRE	88	93,444	0,2980
DICIEMBRE	78	94,642	2,9263

$\chi^2=11,6645$ . No hay diferencias significativas entre los valores teóricos y los observados.  $p>0,1$ .

## 3.4.3.3.2. RELACION ENTRE VARIABLES.

3.XLII. RELACION ENTRE VARIABLES.

VARIABLES	TRISOMIAS PRIMARIAS	OTRAS TRISOMIAS	GRUPO B
F.U.R./F.N.M.	p=0,0*	NO HAY DATOS	POCOS DATOS
F.U.R./F.N.A.	p=0,5545	p=0,5624	p=0,3155
F.N.M./F.N.A.	p=0,6453	p=0,5267	p=0,7661
F.N.M./MALFORMACION	p=0,7670	p=0,7593	p=0,7084
F.U.R./E.M.N.	p=0,2055	p=0,7798	p=0,4407
F.N.M./E.M.N.	p=0,3458	p=0,0918	p=0,6755
F.N.M./SEXO	p=0,7257	p=0,7800	p=0,0863

## 3.4.4. FACTOR EDAD PARENTAL.

## 3.4.4.1. POBLACIONES CONTROL.

Las poblaciones control utilizadas para testar con la presente serie ha sido dos:

1) POBLACION GENERAL ESPAÑOLA.- Ha sido elaborada a partir de los anuarios publicados por el Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.E.) sobre "Movimiento natural de la población española".

Los años seleccionados han sido los correspondientes al período 1975-1979 ambos inclusive, en los que las edades maternas al nacimiento figuran en intervalos de un año de edad materna y las edades paternas en intervalos de 5 años. Se ha escogido este período (desde 1975-1979) porque en el resto de los años consultados (desde 1950-1974), ambas edades parentales están recogidas en intervalos de 5 años. Los años posteriores a 1979 no estaban disponibles en el momento de la elaboración de los resultados.

Por otra parte, este período es el que más se ajusta a la población del

ECEMC y al grupo B.

La distribución gráfica (ver gráfico IX) de estos nacimientos por intervalos de 1 año de edad materna, con un rango de 15 a 49 años, es una curva normal con un ligero desplazamiento hacia la izquierda, con un pico máximo situado entre los 25-26 años.

En el gráfico (X) se enfrentan edades parentales de la población general por intervalos de 5 años.

Las edades medias y desviación standard durante este período se resumen en la tabla 3.XLIII.

**TABLA 3.XLIII. POBLACION GENERAL ESPAÑOLA.**

AÑO	MADRES		PADRES		TOTAL NACIMIENTOS
	$\bar{x}$	S.D.	$\bar{x}$	S.D.	
1975	28,0	5,9939	31,0	6,3882	655.817
1976	27,7	5,9660	30,7	6,3728	662.837
1977	27,5	5,9440	30,5	6,3817	641.103
1978	27,4	5,9224	30,4	6,3516	620.967
1979	27,3	5,9052	30,2	6,3462	585.123
TOTAL	27,6	5,95	30,5	6,34	3.165.847

2) POBLACION E.C.E.M.C.- La segunda población control utilizada corresponde a una muestra de pacientes españoles diagnosticados clínicamente de Síndrome de Down y publicada por Salvador (1982), entre recién nacidos vivos consecutivos durante los años 1976-1981.

Su distribución gráfica por intervalos de un año de edad materna, rango 16-48 años, se observa en el gráfico (IX). Su distribución no es normal y la curva se desplaza "hacia la derecha". La edad media materna al nacimiento

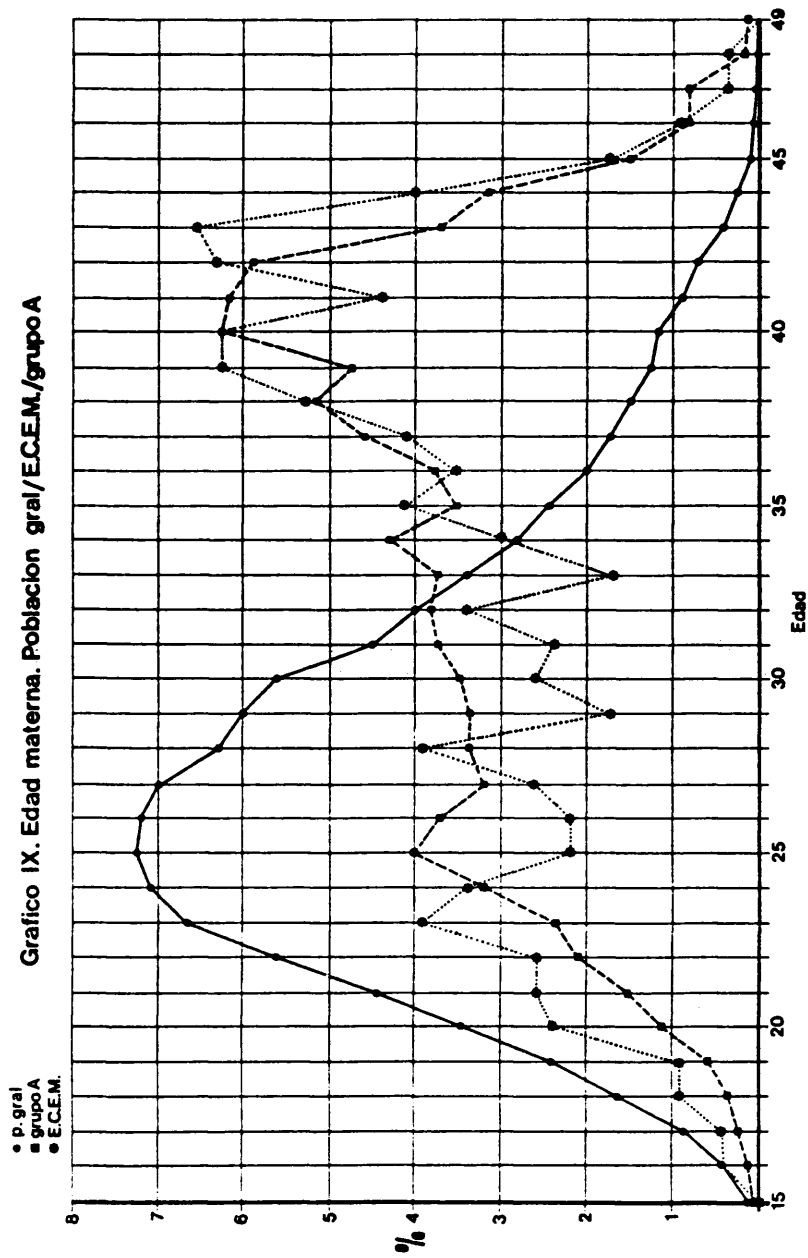
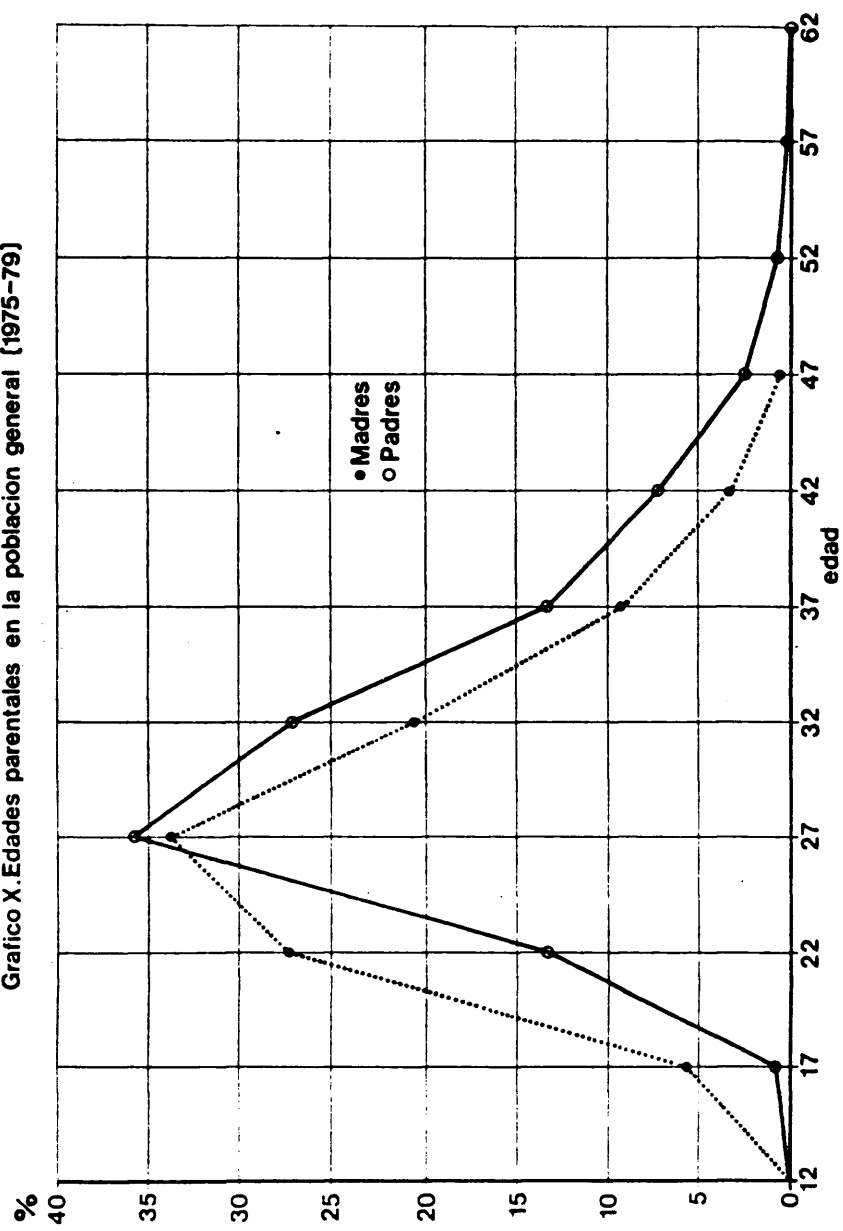




Grafico X. Edades parentales en la poblacion general (1975-79)



del Síndrome de Down era de 34 con desviación standard de 7,848.

#### 3.4.4.2. PRESENTE SERIE.

Las edades parentales al nacimiento de los probandi tenían un rango global de 15-49 años para las madres y de 15-62 para los padres.

La distribución de sus frecuencias absolutas no es normal en todos los casos. (ver gráficos IX, XI, XII, XIII y XIV).

Para el grupo A, formado por las trisomías primarias (A1) más las translocaciones heredadas (subgrupo A2 corregido), es una curva bimodal, desplazada hacia la derecha con dos picos, uno menos pronunciado que corresponde a edades maternas de 27 años, y otro más acusado para edades de 40 años. (Gráfico XI).

El subgrupo A1 (gráfico XII) constituido sólo por trisomías primarias, tiene un trazado de curva diferente al anterior, suavizada en su extremo izquierdo, manteniéndose, sin embargo, el pico máximo.

El subgrupo A2 corregido, formado por translocaciones heredadas, ya mencionado anteriormente, tiene una distribución no normal también, pero la curva se encuentra desplazada hacia la izquierda (gráfico XIII). El trazado es menos homogéneo por tratarse de un grupo con reducido número de casos.

El grupo B, constituido por pacientes recogidos a través de un diagnóstico prenatal, tiene un trazado también desplazado hacia la izquierda (gráfico XIV), con un pico de edad a los 25 años. En su mayoría son parejas jóvenes con hijo anterior afecto de Síndrome de Down que acuden a diagnóstico prenatal ante una nueva gestación.

#### COMPARACION DE ESTAS POBLACIONES.

En las tablas 3.XLIV y 3.XLV se recogen las medias de edades paren-

Grafico XI. Edades parentales (grupo A)

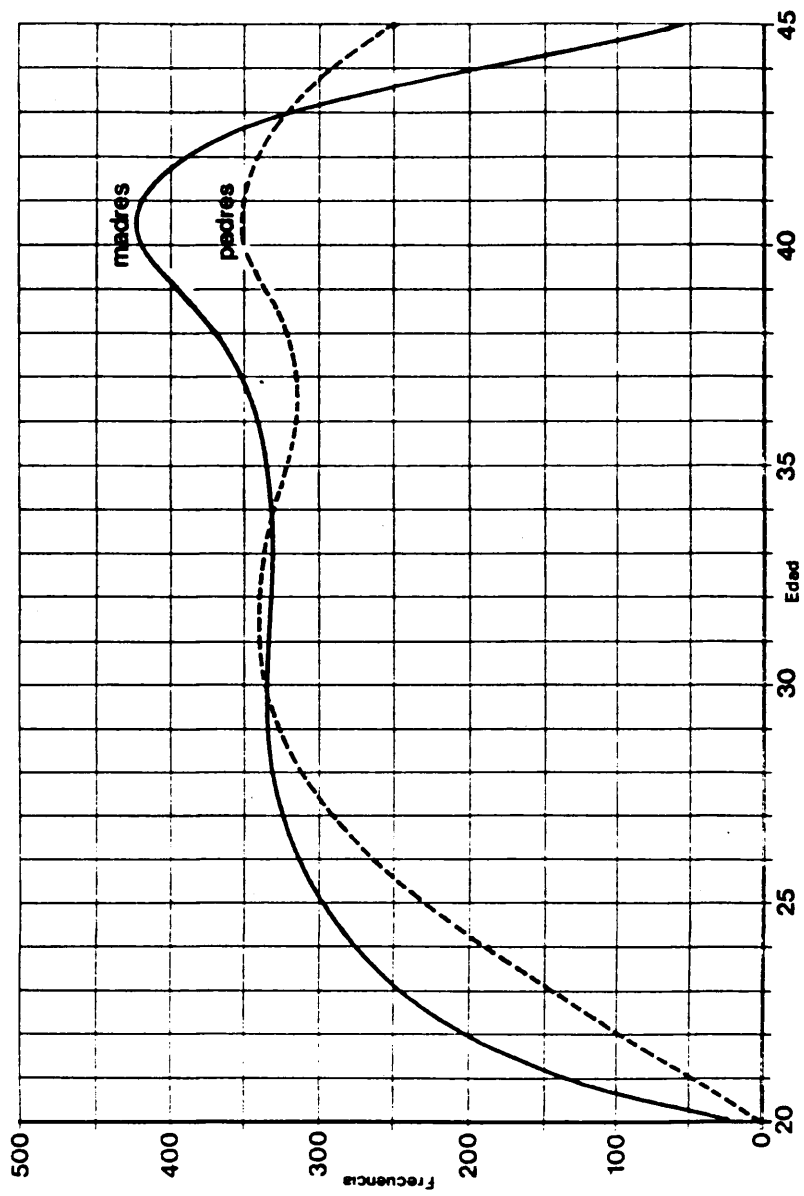


Grafico XII. Edades parentales en el subgrupo A1

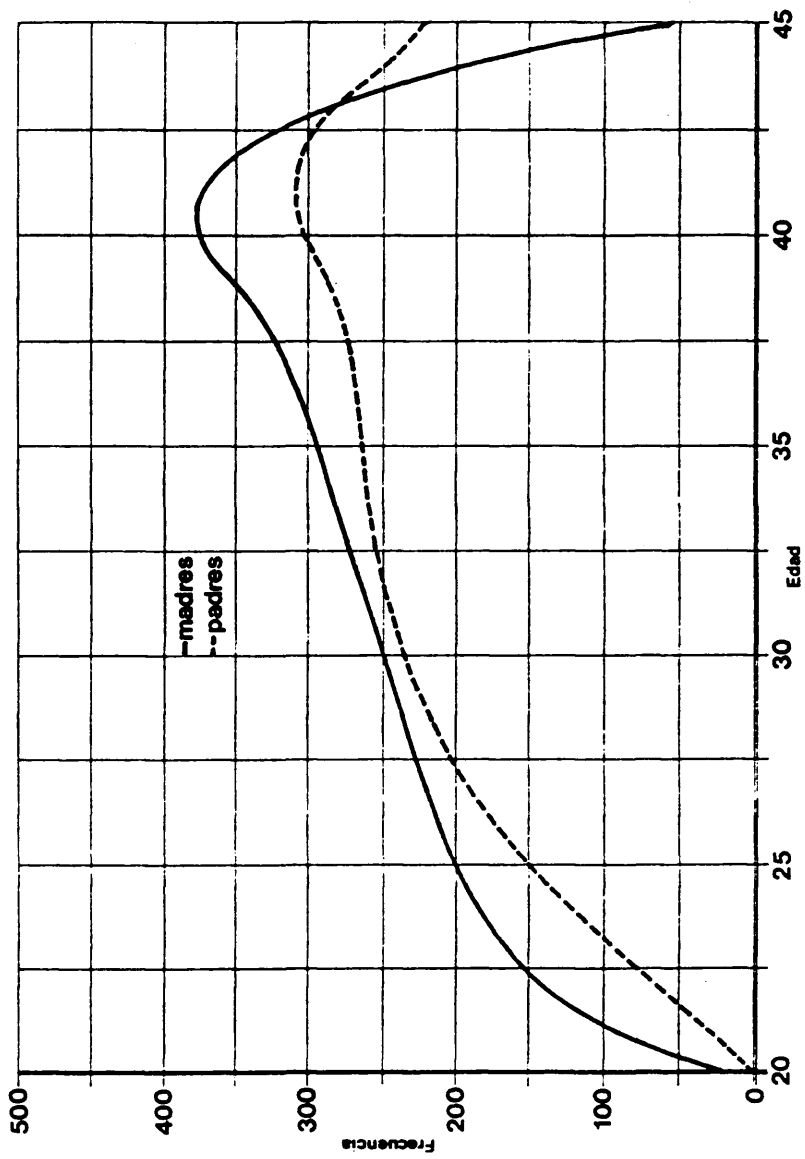


Grafico XIII. Edades parentales (subgrupo A<sub>2</sub>)

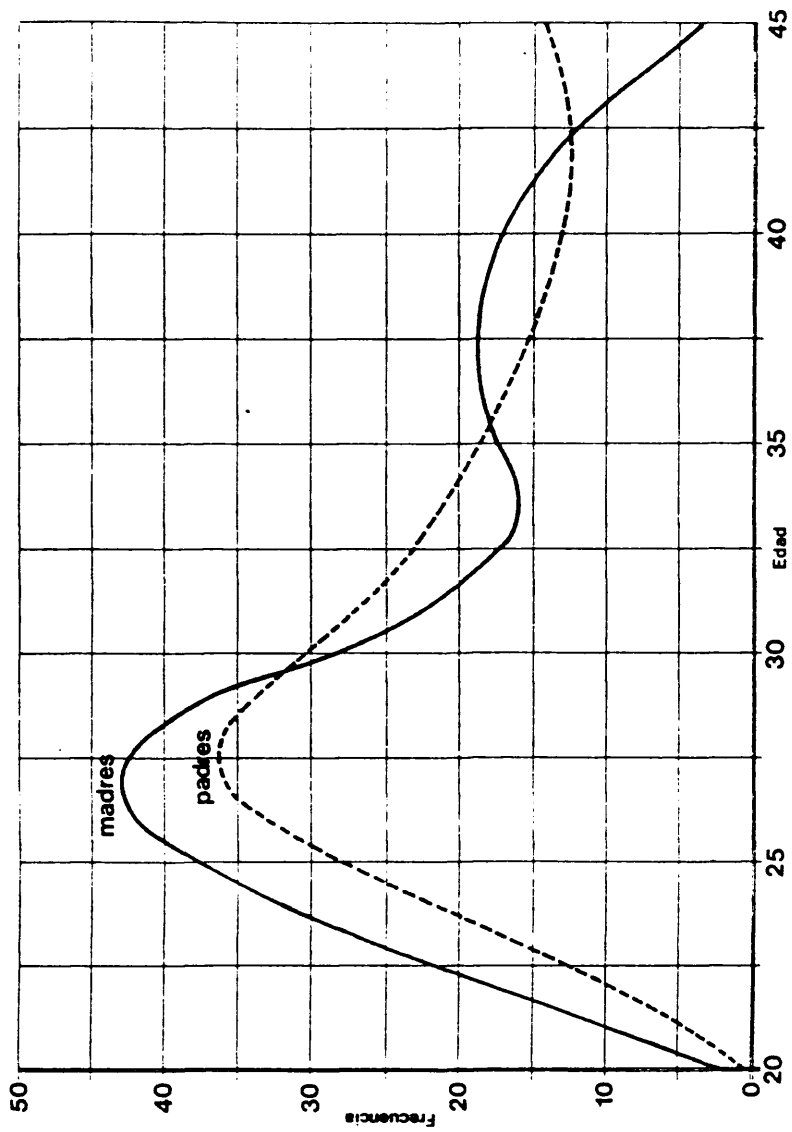
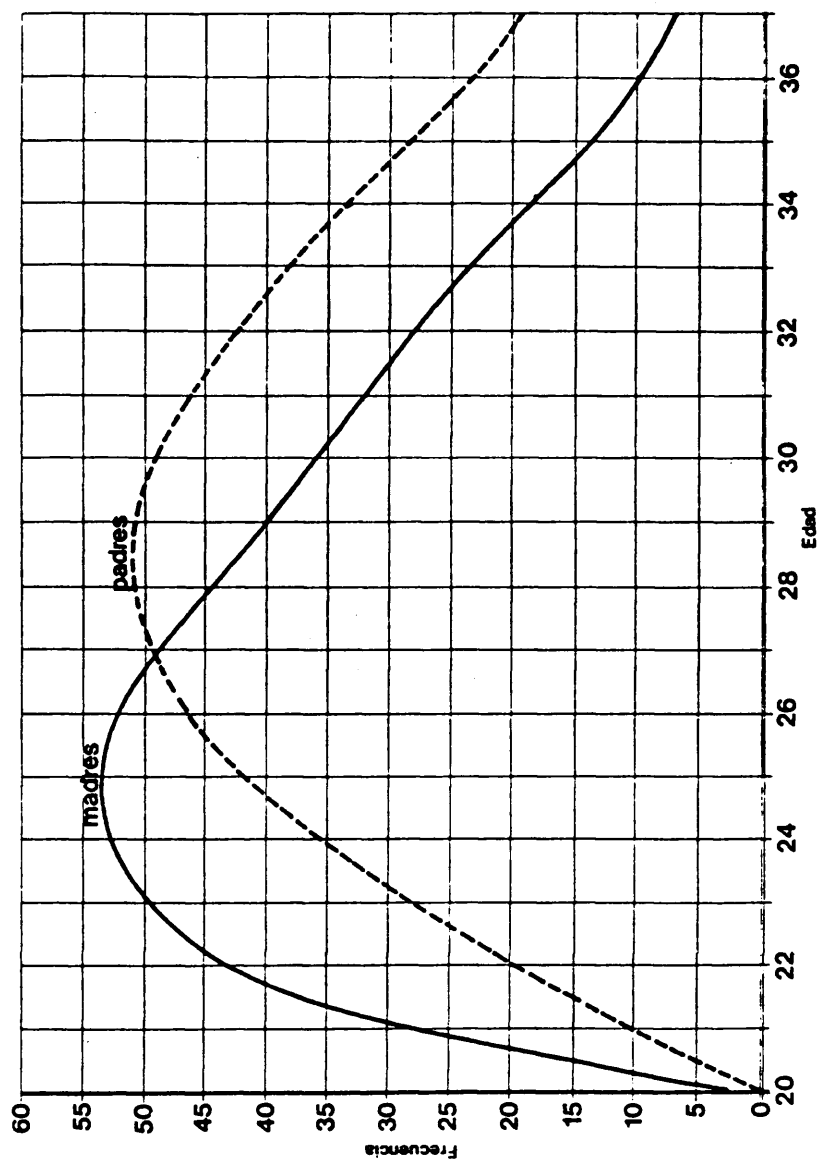


Gráfico XIV. Edades parentales en el grupo B



tales en todas ellas, así como sus desviaciones estandar.

Hemos comparado las diferentes medias entre sí, aplicando el siguiente análisis

Partiendo de la hipótesis nula  $H_0: \mu_A = \mu_{PG}$ , con una hipótesis alternativa  $H_a: \mu_A \neq \mu_{PG}$ , rechazándose si:  $\frac{|\bar{x}_A - \bar{x}_{PG}|}{\frac{s_A}{\sqrt{N-1}}} > z_{\alpha/2}$ ;  $z_{\alpha/2} = 1.96$

#### 1. GRUPO A / POBLACION GENERAL.

Existe un aumento significativo entre la edad media del grupo A y la media de la población general española, tanto para las edades maternas como para las paternas. Tablas 3.XLIV y XLV.

(Valor obtenido = 34,196)

#### 2. GRUPO A / E.C.E.M.C.

Aplicando la hipótesis anteriormente mencionada, no se encuentran diferencias significativas entre edades medias maternas al nacimiento de ambas muestras.

En esta ocasión, no se han podido comparar las edades paternas por no disponer de éstas en el grupo del E.C.E.M.C.

#### 3. GRUPO B / POBLACION GENERAL.

En esta ocasión, el aplicar la fórmula anterior no existen diferencias entre ambos en ninguna de las medias parentales.

## 4. SUBGRUPO A1 / SUBGRUPO A2.

Se han comparado según el test  $t$ , aplicando la fórmula siguiente:  $\frac{\bar{X}_{A1} - \bar{X}_{A2}}{S_p \sqrt{\frac{1}{N_{A1}} + \frac{1}{N_{A2}}}}$  >  
 $> t_{N_{A1} + N_{A2} - 2}$  ;  $z_{\alpha/2} = (t_{N_{A1} + N_{A2} - 2})$   
 siendo  $z_{\alpha/2} = 1.96$ .

Se ha encontrado un aumento significativo entre el subgrupo A1 y el subgrupo A2 corregido.

TABLA 3.XLIV. EDADES MEDIAS MATERNAS AL NACIMIENTO.

	SUBGRUPO A1	SUBGRUPO A2 CORREGIDO	A1 + A2 GRUPO A	GRUPO B	E.C.E.M.C.	POBLACION GENERAL
MEDIA	34,2	29,0	34,0	27,7	34,0	27,6
S.D.	7,1	5,9	7,1	5,0	7,8	5,9
RANGO	34	31	34	19	32	34
N	1.346	72	1.418	143	404	3.165.847

TABLA 3.XLV. EDADES MEDIAS PATERNAS.

	SUBGRUPO A1	SUBGRUPO A2 CORREGIDO	A1 + A2 GRUPO A	GRUPO B	POBLACION GENERAL
MEDIA	36,8	32,0	36,6	29,6	30,6
S.D.	7,7	7,8	7,8	4,9	6,34
RANGO	47	36	47	26	47
N	1.310	69	1.379	136	3.165.847

En relación a cómo se distribuyen las frecuencias en función de las edades de los padres, tanto los diferentes subgrupos como la población general y la muestra del E.C.E.M.C. son diferentes entre sí. Estas diferencias pueden deberse a la diferente toma de datos en cada una de ellas.



Aunque como hemos visto, la edad media materna es la misma en nuestro grupo A y el E.C.E.M.C., no existiendo entre ellas diferencias significativas, atendiendo a la distribución por edades, el grupo del E.C.E.M.C. se distribuye de forma diferente al grupo A y al A1, sobre todo para madres  $<34$  ( $p<0,0$ ). A partir de los 35 años el comportamiento de ambas poblaciones es similar, sobre todo en los 45-49 años, en que la frecuencia es la misma. Tablas 3.XLVI y 3.XLVII.

En el gráfico XV vemos la distribución de los nacimientos en el subgrupo A1 (trisomías primarias), según grupos de 5 años de edad materna.

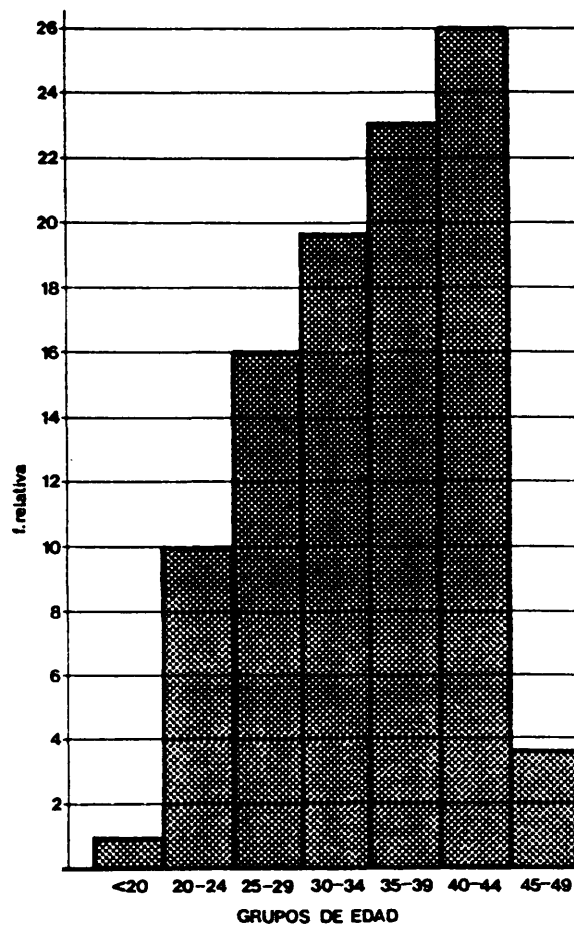
TABLA XLVI. DISTRIBUCION POR DIFERENTES GRUPOS DE EDAD MATERNA,

CLASES EDAD MATERNA	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO A A1 + A2		GRUPO B		E.C.E.M.C 1976-1981		POBLACION GENERAL 1975-1979	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
< 19	19	1,4	2	2,7	21	1,5	3	2,1	12	3,0	171.368	5,4
20-24	135	10,0	12	16,6	147	10,3	42	29,3	61	15,0	865.605	27,3
25-29	216	16,0	31	43,0	247	17,4	50	35,0	52	13,0	1.070.309	33,8
30-34	265	19,7	12	16,6	277	19,5	33	23,0	54	13,3	645.917	20,4
35-39	312	23,2	11	15,2	323	22,7	11	7,7	97	24,0	291.627	9,2
40-44	349	26,0	3	4,1	352	25,0	4	2,8	113	28,0	110.688	3,5
45-49	50	3,7	1	1,4	51	3,5	-	-	15	3,7	10.415	0,3
N	1.346	99,9	72	99,6	1.418	100	143	99,9	404	100	3.165.847	99,9

TABLA 3.XLVII. DISTRIBUCION POR DIFERENTES GRUPOS DE EDAD PATERNA.

CLASES EDAD PATERNA	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO A		GRUPO B		POBLACION GENERAL 1975-1979	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
< 19	2	0,1	1	1,4	3	0,2	-	-	34.344	51,1
20-24	61	4,6	6	8,7	67	4,8	20	14,7	412.506	13,1
25-29	197	15,0	24	34,7	221	16,0	50	36,7	1.125.065	35,5
30-34	253	19,3	18	26,0	271	19,6	42	30,8	859.242	27,1
35-39	269	20,5	6	8,7	275	19,9	19	13,9	419.287	13,2
40-44	307	23,4	6	8,7	313	22,7	5	3,6	224.829	7,1
45-49	166	12,6	6	8,7	172	12,4	-	-	72.673	2,3
50-54	43	3,3	2	2,9	45	3,2	-	-	14.166	0,4
55-59	9	0,7	-	-	9	0,6	-	-	2.585	0,1
60-64	3	0,2	-	-	3	0,7	-	-	1.150	0,03
N	1.310	99,7	69	99,8	1.379	99,6	136	99,7	3.165.847	99,8

**Grafico XV. Distribucion por grupos de edad materna al nacimiento, (trisomias primarias)**



### 3.4.5. EDAD MATERNA AL NACIMIENTO RELACIONADA CON LA EDAD PATERNA.

En las tablas 3.XLVIII, 3.XLVIX, 3.L y 3.LI, figuran las edades maternas y paternas al nacimiento de los probandi en el subgrupo A1 (Trisomías primarias), clasificadas en diferentes intervalos de edades parentales.

Se observa que ambas edades se encuentran correlacionadas entre sí. La correlación de Spearman tiene valores de 0,726; 0,836 y 0,724. Esta correlación se observa también gráficamente.(XI)

**TABLA 3.XLVIII. INTERVALO DE UN AÑO DE EDAD MATERNA.**

E.M.N.	E.P.N.		E.P.N.	
	<39	>40	<54	>55
<19	18	-	18	-
20	16	-	16	-
21	23	-	23	-
22	26	-	26	-
23	24	-	24	-
24	40	-	40	-
25	41	-	41	-
26	45	-	45	-
27	41	1	42	-
28	47	2	49	-
29	34	1	35	-
30	47	1	48	-
31	41	6	47	-
32	43	5	48	-
33	42	13	55	-
34	49	9	58	-
35	33	16	49	-
36	43	11	54	-
37	36	30	65	1
38	30	42	72	-
39	19	42	61	-
40	16	72	84	4
41	11	70	80	1
42	7	71	76	2
43	5	44	47	2
44	3	43	44	2
45	-	21	19	2
46	-	12	10	2
47	1	10	9	1
48	-	4	4	-
49	-	1	1	-
>49	-	-	-	-
TOTAL	781	527	1.291	17

$\chi^2=782,242$  ,  $p=0,0$  Correlación de Spearman =0,726

TABLA 3.XLIX. INTERVALOS DE 5 AÑOS DE EDAD MATERNA Y EDAD PATERNA.

E.P.M. E.M.N.	<19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	>60
<19	2	10	6	-	-	-	-	-	-	-
20-24	-	43	64	21	1	-	-	-	-	-
25-29	-	8	104	77	19	3	-	1	-	-
30-34	-	-	18	118	86	29	3	2	-	-
35-39	-	-	4	31	126	109	26	5	1	-
40-44	-	-	1	5	36	156	116	21	4	3
45-49	-	-	-	-	1	9	21	14	4	-
>49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	2	61	197	252	269	306	166	43	9	3

$\chi^2=1849,655$   $p=0,0$  Correlación de Spearman =0,836

TABLA 3. L. INTERVALOS &lt;34/35-39/&gt;39 DE EDAD MATERNA AL NACIMIENTO.

E.P.N. E.M.N.	<19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	>60
<34	2	61	192	216	106	32	3	3	-	-
35-39	-	-	4	31	126	109	26	5	1	-
>39	-	-	1	5	37	165	137	35	8	3
TOTAL	2	61	197	252	269	306	166	43	9	3

$\chi^2=997,908$   $p=0,0$  Correlación de Spearman =0,780

TABLA 3.LI. INTERVALOS &lt;34/35-39/&gt;39 DE EDAD MATERNA AL NACIMIENTO.

E.P.N. E.M.N.	<39	40-54	>54
<34	577	38	-
35-39	161	140	1
>39	43	337	11

$\chi^2=692,901$   $p=0,0$  Correlación de Spearman =0,724

## 3.4.6. RELACION ENTRE VARIABLES.

TABLA 3.LII. RELACION ENTRE VARIABLES. E.M.N.

VARIABLES	SUBGRUPO A1	SUBGRUPO A2	GRUPO B
SEXO	p=0,2054	p=0,5318	p=0,7818
F.U.R.	p=0,2055	p=0,7798	p=0,4407
F.N.M.	p=0,3458	p=0,0918	p=0,6755

TABLA 3.LIII. RELACION ENTRE VARIABLES. E.P.N.

VARIABLES	SUBGRUPO A1	SUBGRUPO A2	GRUPO B
SEXO	p=0,1319	p=0,2432	p=0,3145

**3.5. ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS DE LA MADRE.**

**3.5.1. MENARQUIA**

**3.5.1.1. EDAD A LA MENARQUIA MADRES CON HIJOS AFECTOS**

**3.5.1.2. EDAD A LA MENARQUIA POBLACION CONTROL.**

**3.5.2. UTILIZACION DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.**

**3.5.3. HISTORIA OBSTETRICA.**

**3.5.3.1. EDAD MATERNA A LA HISTORIA/GESTACIONES.**

**3.5.3.1.1. GESTACIONES SUBGRUPO A1.**

**3.5.3.1.2. GESTACIONES SUBGRUPO A2.**

**3.5.3.1.3. GESTACIONES GRUPO B.**

**3.5.3.2 ABORTOS ESPONTANEOS.**

**3.5.3.2.1. ABORTOS ESPONTANEOS/SUBGRUPO A1.**

**3.5.3.2.2. ABORTOS ESPONTANEOS/SUBGRUPO A2.**

**3.5.3.2.3. ABORTOS ESPONTANEOS/GRUPO B.**

**3.5.3.2.4. EDAD MATERNA A LA HISTORIA/PORCENTAJE  
DE ABORTOS.**

**3.5.3.2.5. PAREJAS CON DOS O MAS ABORTOS.**

**3.5.3.3. MALFORMADOS Y PATOLOGIA EN LA FRATRIA  
DEL PROBANDUS.**



**3.5.4. ORDEN DE NACIMIENTO.**

**3.5.4.1. ORDEN DE NACIMIENTO/NUMERO PAREJAS.**

**3.5.4.2. ORDEN DE NACIMIENTO/NUMERO EMBARAZOS  
POR PAREJA.**

**3.5.4.3. EDAD MATERNA NACIMIENTO/ORDEN DE NACIMIENTO.**

**3.5.4.3.1. SUBGRUPO A1.**

**3.5.4.3.2. SUBGRUPO A2.**

**3.5.4.3.3. GRUPO B.**

**3.5.5. INTERVALO INTERGENESICO.**

**3.5.5.1. INTERVALO INTERGENESICO EN LOS TRES SUBGRUPOS.**

**3.5.5.2. EDAD MATERNA AL NACIMIENTO/INTERVALO  
INTERGENESICO.**

### 3.5. ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS DE LA MADRE.

#### 3.5.1. EDAD A LA MENARQUIA.

##### 3.5.1.1. EDAD A LA MENARQUIA EN MADRES CON HIJOS AFECTOS

La edad de la madre a la menarquia figuraba en las historias en años completos. Para su valoración estadística la hemos considerado como una variable cuantitativa, con un rango de 9 a 19 años.

Los subgrupos han sido considerados de forma independiente. En la tabla 3.LIV figuran las edades medias maternas así como otros estadísticos para cada uno de ellos.

**TABLA 3.LIV EDAD MATERNA A LA MENARQUIA**

Datos conocidos	$\bar{X} \pm E.T.$	Mediana	Moda	Rango	D.E.	Varianza
SUBGRUPO A1 430/1446 (29,7%)	13,2+0,079	13	13	10	1,6	2,7
SUBGRUPO A2 41/126 (32,5%)	12,8+0,24	13	12	7	1,6	2,5
GRUPO B 29/164 (17,7)	13,1+0,249	13	No unica	6	1,3	1,8

Las diferencias intergrupales no son estadísticamente significativas, (Test de Igualdad de Medias,  $p=0,6498$ ). La distribución no es normal.

## 3.5.1.2. EDAD A LA MENARQUIA EN POBLACION CONTROL

No ha sido posible encontrar una población control española que coincidiera con los años de nacimiento de las madres de nuestra serie, que, ciertamente, sería la única comparable, puesto que la menarquia es un factor biológico muy influenciado por hábitos sociales, alimenticios, climáticos, etc. y que según sean favorables o adversos se traducirán en una mayor o menor precocidad en la aparición de la primera regla.

Por este motivo, hemos utilizado un estudio realizado en población escolar del año 1986 (Couto, 1986), con un total de 2.059 niñas. Tabla 3.LV.

TABLA 3.LV EDAD A LA MENARQUIA. POBLACION CONTROL

P. Control		$\bar{X} + E.T.$	Mediana	Moda	Rango	D.E.	Varianza
MADRID	1.896	12,8+0,058	12,97	13	8	1,293	1,672
SANTIAGO	163	12,5+0,141	12,5	12	4	0,917	0,842
TOTAL	2.059						

Las diferencias entre la población control y nuestros subgrupos de población son significativas. Utilizando el Test de Igualdad de Medias resulta  $p=0,008$ .

## RELACION CON OTRAS VARIABLES.

Utilizando el subgrupo más numeroso (A1), hemos relacionado la edad a la menarquia con otras variables. La existencia o no de diferencias significativas queda expuesta en la Tabla 3.LVI.

TABLA 3.LVI MENARQUIA SUBGRUPO A1

VARIABLE	$\chi^2$	G.L.	p
PESO	8,6321	9	0,47189
SEXO	1,4265	3	0,69932
MALFORMACION	8,2088	3	*0,0418
AMENAZA ABORTO	1,3248	3	0,7232
NUM. EMBARAZOS	21,4956	15	0,1217
ABORT. ESPONTANEOS	3,4067	3	0,3330
EDAD MAT. NACIM. (<29/30-39/>39)	22,6854	6	*0,0009

## 3.5.2. ANTICONCEPTIVOS

Se han considerado solamente los casos en que la pregunta había sido formulada de forma específica por el facultativo, en el sentido de si la madre había ingerido anticonceptivos hormonales en un período (< 1 año) próximo al embarazo del probandus. Resultados en la tabla 3.LVII.

TABLA 3.LVII UTILIZACION DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.

	DATOS CONOCIDOS		SI ANTICONCEP.		NO ANTICONCEP.	
	N. CASOS	%	N. CASOS	%	N. CASOS	%
POBLACION						
SUBGRUPO A1	350/1446	24,2	100/350	28,6	250/350	71,1
SUBGRUPO A2	38/126	30,1	12/38	31,6	26/36	68,4
GRUPO B	20/164	12,2	10/20	50,0	10/20	50,0

No hay diferencias significativas entre los tres grupos:  $\chi^2 = 4,2$ ,  $p=0,1224$ , es decir, no hay diferencias entre las trisomías primarias y las trisomías por translocación.

## RELACION CON OTRAS VARIABLES.

La ingesta de anticonceptivos hormonales y su posible relación con otras variables, se expone en la Tabla 3.LVIII. Solo se han tenido en cuenta los probandi con trisomía primaria y el subgrupo con mayor número de casos.

TABLA 3.LVIII ANTICONCEPTIVOS. SUBGRUPO A1.

VARIABLE	$\chi^2$	G.L.	p
SEXO	3,90	2	0,1419
MATURIDAD	1,559	2	0,4586
MALFORMACION	1,409	1	0,2532
AMENAZA ABORTO	0,865	1	0,3525
EDAD MAT. NACIM. (<29/30-39/>39)	10,928	3	*0,0121

## 3.5.3. HISTORIA OBSTETRICA

Los datos obstétricos, número de gestaciones habidas y su evolución, recogidos durante la anamnesis corresponden al momento en que la familia de los probandi acuden a consulta para la confirmación citogenética del diagnóstico clínico. En ocasiones se utilizará la edad de la madre al nacimiento de los probandi, y en otras la edad materna a la historia.

## 3.5.3.1. EDAD MATERNA A LA HISTORIA.

Es una variable continua con un amplio rango. Su distribución no es normal. Tabla 3.LIXa. El grupo B es el que presenta valores medios más bajos y un rango más pequeño, puesto que se trata de un grupo altamente seleccionado, en el sentido de que todas las parejas acudían, no sólo a confirmación citogenética, sino también a realizarse un estudio prenatal en un siguiente embarazo.

TABLAS 3.LIX a y b. EDADES MEDIAS PARENTALES AL REALIZAR LA HISTORIA.

3.LIXa. EDADES MATERNAS

	$\bar{X} + E.T.$	Mediana	Moda	Rango	D.E.	Varianza
SUBGRUPO A1	37,2+0,2552	37	40	71	9,37	87,8
SUBGRUPO A2	33,5+0,8750	31	29	55	9,54	91,16
GRUPO B	32,4+0,4582	32	34	28	5,74	32,96

3.LIXb. EDADES PATERNAS

	$\bar{X} + E.T.$	Mediana	Moda	Rango	D.E.	Varianza
SUBGRUPO A1	39,7+0,2686	39	44	65	9,7	94,69
SUBGRUPO A2	35,5+0,9250	33	No unica	56	9,87	97,55
GRUPO B	34,2+0,4992	34	32	37	6,05	36,64

Las tres poblaciones difieren significativamente. Test de igualdad de medias,  $p < 0,0$ .

#### 3.5.3.1.1. SUBGRUPO A1. GESTACIONES.

Los padres acudieron a consulta citogenética cuando el niño tenía las edades siguientes. Tabla 3.LXa.

TABLA 3.LXa

EDAD PROBANDI	PAREJAS	%
<1 año	808	58,3
>1 año <2 años	137	10,0
>2 años <3 años	69	5,0
>3 años <10 años	218	15,8
>10 años	152	11,0
TOTAL	1.384	100,0

En 1.386 historias constaban estos antecedentes. El total de gestaciones fue 5.052, embarazo del afecto Síndrome de Down incluido, lo que supone una media de embarazos de  $3,6 \pm 0,06$ , D.E. = 2,2, con un rango de 15 (de 1 a 16 embarazos). Tabla 3.LXI.

Estas gestaciones finalizaron (ver Tabla 3.LXII) en:

- Nacidos vivos (No Down) .....	2.996
- Abortos espontáneos .....	589
- Mortinatos .....	92
- Síndrome de Down .....	1.399

En el total de hijos habidos se incluyen 24 embarazos gemelares.

Por tanto, la media de nacidos vivos en el momento de realizar la historia se redujo de 3,6 a 3,1. D.E. = 1,7.

#### 3.5.3.1.2. SUBGRUPO A2. GESTACIONES

Los padres acudieron a consulta citogenética cuando los probandi tenían:  
(Tabla 3.LXb)

TABLA 3.LXb

EDAD PROBANDI	PAREJAS	%
<1 año	65	50,8
>1 año <2 años	18	14,1
>2 años <3 años	7	5,5
>3 años <10 años	27	21,1
>10 años	11	8,6
TOTAL	128	100,0

Un total de 357 embarazos se contabilizaron en 129 parejas, lo que supuso una media de  $2,6 \pm 0,1659$  en este grupo. El rango fue de 10 (1 a 11 embarazos). Ver Tabla 3.LXI.

Las gestaciones estaban distribuidas de la siguiente forma: Ver Tabla 3.LXII.

- Nacidos vivos (no Down) .....	177
- Abortos espontáneos .....	43
- Mortinatos .....	5
- Síndrome de Down .....	136

La media de nacidos vivos fue de 2,3. D.E. = 1,3. Total de hijos 361 (4 embarazos gemelares).

#### 3.5.3.1.3. GRUPO B. GESTACIONES

En esta población que acudía a consulta de diagnóstico prenatal por haber tenido un hijo anterior afecto del Síndrome, se recogieron 158 parejas con 479 embarazos, es decir, una media de  $3,03 \pm 0,099$  (rango 1 a 8). Tabla 3.LXI.

Todas las parejas han tenido al menos un hijo a excepción de un solo caso que corresponde a una primigesta añosa cuyo feto estaba afecto. Esto es lógico puesto que el conjunto está seleccionado por haber tenido un hijo anterior con Síndrome de Down y se les realiza el estudio prenatal al menos en su segunda gestación.

Los padres acudieron a consulta de diagnóstico prenatal cuando el paciente tenía las siguientes edades. Tabla 3.LXc.



TABLA 3.LXc.

EDAD PROBANDI	PAREJAS	%
<1 año	9	6,0
>1 año <2 años	24	16,1
>2 años <3 años	28	18,8
>3 años <10 años	79	53,0
>10 años	9	6,0
TOTAL	149	100,0

Estos embarazos finalizaron (Tabla 3.LXII.) en:

- Nacidos vivos (no Down)	259
- Abortos espontáneos	57
- Mortinatos	7
- Nacidos Síndrome de Down	149
- Fetos afectados Down	12
- Fetos afectados otra cromosomopatía	2

Total de hijos 486 (7 gestaciones gemelares). Media de nacidos vivos  
2,6. D.E. = 0,9.

TABLA 3.LXI. NUMERO DE GESTACIONES EN LOS TRES SUBGRUPOS.

GESTAC.	SUBGRUPO A1 N .PAREJAS		SUBGRUPO A2 N .PAREJAS		GRUPO B N .PAREJAS	
	FREC. ABS.	FREC. REL.	FREC. ABS.	FREC. REL.	FREC. ABS.	FREC. REL.
1	208	14,7	29	22,5	1	0,6
2	299	21,6	45	34,9	64	40,5
3	274	19,7	19	14,7	54	34,2
4	214	15,7	20	15,5	21	13,2
5	148	10,5	8	6,2	9	5,7
6	89	6,3	4	3,1	6	3,8
7	72	5,3	1	0,7	1	0,6
8	26	1,9	-	-	2	1,3
9	25	1,8	1	0,7	-	-
10	12	0,9	1	0,7	-	-
>11	20	1,5	1	0,7	-	-
TOTAL	1.386	99,9	129	99,7	158	99,9
TOTAL GESTAC.	5.052		357		479	
$\bar{X} \pm E.T.$	3,6 + 0,0619		2,6 + 0,1659		3,03 + 0,099	
RANGO	15		10		7	
D.E.	2,2		1,79		1,24	

Las diferencias entre grupos son estadísticamente significativas

$$\chi^2 = 99,751, \quad p < 10^{-6}.$$

TABLA 3.LXII. TOTAL GESTACIONES / RESOLUCION DE CADA EMBARAZO.

		SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
		EMB.	%	EMB.	%	EMB.	%
NACIDOS VIVOS (NO DOWN)		2.996	59,0	177	49,0	258	51,2
NACIDOS DOWN (PROBANDI+NO PROBANDI)		1.399	27,5	136	37,6	149	33,1
ABORTOS ESPONTANEOS		589	11,6	43	11,9	57	11,7
MORTINATOS		92	1,8	5	1,6	7	1,4
FETOS						*14	
TOTAL GESTACIONES		5.076	99,9	361	99,9	486	99,8
EMBARAZOS	En gestación Down-10	En gestación Down-2		En gestación Down-3			
GEPELARES	No gestación Down-14	No gestación Down-2		No gestación Down-4			
NACIDOS VIVOS	$\bar{X} = 3,1$	$\bar{X} = 2,3$		$\bar{X} = 2,6$			

\* Fetos afectos de cromosomopatía.

No existen diferencias significativas entre los tres grupos,  $\chi^2 = 2,099$ ,  $p=0,7173$ .

### 3.5.3.2. ABORTOS ESPONTANEOS.

#### 3.5.3.2.1. ABORTOS ESPONTANEOS / SUBGRUPO A1.

En 1.386 parejas se contabilizaron un total de 589 abortos espontáneos (Tabla 3.LXII).

De ellos, 283 ocurrieron en el embarazo inmediatamente anterior al probandus y en 30 ocasiones en el embarazo posterior. El resto ocupa otro lugar dentro de la fratria.

#### 3.5.3.2.2. ABORTOS ESPONTANEOS / SUBGRUPO A2

Hubo aborto espontáneo en 43 ocasiones. Se registraron como abortos

espontáneos anteriores veintitrés. Siete abortos ocurrieron en el embarazo posterior al Síndrome de Down. (Tabla 3.LXIII).

#### 3.5.3.2.3. ABORTOS ESPONTANEOS / GRUPO B.

De los 57 abortos espontáneos ocurridos, 17 fueron inmediatamente anteriores y 17 posteriores al probandus afecto. (Tabla 3.LXIII).

Las diferencias entre subgrupos no fueron estadísticamente significativas  $\chi^2=5,08$ ,  $p=0,078$ . En dos ocasiones, los abortos fueron inducidos y no son incluidos en el presente estudio. Si comparamos los grupos dos a dos, el A1 testado con el A2, da diferencias significativas  $\chi^2 = 3,819$ ,  $p=0,056$ , pero ni el A1 con el B, ni el A2 con el B dan diferencias,  $p=0,4226$  y  $p=0,4047$  respectivamente.

TABLA 3.LXIII. ABORTOS ESPONTANEOS.

	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
ABORTOS ESPONTANEOS ANTERIORES	283	48,1	23	53,5	17	29,8
ABORTOS ESPONTANEOS POSTERIORES	30	5,1	7	16,2	17	29,8
ABORTOS ALEJADOS DEL PROBANDUS	276	46,7	13	30,2	23	40,3
TOTAL ABORTOS	589	99,9	43	99,9	57	99,9

#### 3.5.3.2.4. EDAD MATERNA A LA HISTORIA / PORCENTAJE DE ABORTOS.

En las Tablas 3.LXIV a, b y c siguientes exponemos la distribución de abortos espontáneos ocurridos según la edad de la madre a la anamnesis.

Para el análisis de la edad materna a la historia, relacionada con los abortos espontáneos ocurridos, se han establecido dos grupos de edad: < de 39 y > de 40. En primer lugar, el total de abortos ocurridos en estos grupos de edad, muestra diferencias significativas entre las tres subpoblaciones:  $\chi^2=44,362$ ,  $p<10$  (-6). En segundo lugar, si comparamos el subgrupo A1 con el grupo B y el subgrupo A1 con el A2, también presentan diferencias significativas: A1/A2:  $\chi^2=13,220$ ,  $p<0,0002$  y A1/B:  $\chi^2=32,214$ ,  $p<10$  (-6).

TABLAS 3.LXIV. EDAD MATERNA A LA HISTORIA / PORCENTAJE DE ABORTOS.

3.LXIVa. SUBGRUPO A1

E M Ha.	PAREJAS		A E	%	A.E.A.	A.E.P.
	CON ABORTO	SUBTOTALES				
<29	40	304	45	13,2	30	3
30-39	120	524	167	12,0	85	4
40-49	164	425	287	20,7	128	14
>49	49	133	90	6,5	40	9
	373	1.386*	589	42,4	283	30

\* 1.013 parejas no tuvieron ningún aborto.

3.LXIVb. SUBGRUPO A2

E M Ha.	PAREJAS		A E	%	A.E.A.	A.E.P.
	CON ABORTO	SUBTOTALES				
<29	10	62	14	10,8	8	2
30-39	12	37	14	10,8	6	2
40-49	8	23	11	8,5	6	2
>49	2	7	4	3,1	3	1
	32	129*	43	33,2	23	7

\* 97 parejas no tuvieron ningún aborto.

3.LXIVc. GRUPO B

E M Ha.	PAREJAS		A E	%	A.E.A.	A.E.P.
	CON ABORTO	SUBTOTALES				
<29	10	50	14	8,9	5	5
30-39	25	86	29	18,6	9	10
40-49	8	20	14	8,9	3	2
>49	-	-	-	-	-	-
	43	156*	57	36,4	17	17

\* 113 parejas no tuvieron ningún aborto.

### 3.5.3.2.5. PAREJAS CON DOS O MAS ABORTOS.

Se considera parejas de alto riesgo aquellas en las que 2 ó más gestaciones finalizaron en abortos espontáneos. En la población estudiada por nosotros se han contabilizado 129 familias del Subgrupo A1, 8 del Subgrupo A2 y 10 del Grupo B. En esta ocasión hemos utilizado el Test de Fischer, no existiendo diferencias significativas entre las tres muestras,  $p=0,2477$ . Tabla 3.LXV.

TABLA 3.LXV. PAREJAS CON DOS O MAS ABORTOS.

N. ABORTOS	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B	
	N. CASOS	%	N. CASOS	%	N. CASOS	%
0	1.013	73,0	97	75,2	113	72,4
1	249	17,9	24	18,6	33	21,2
2	78	5,0	5	3,9	6	3,8
3	28	2,0	3	2,3	4	2,6
4	10	0,7	-	-	-	-
5	5	0,4	-	-	-	-
>5	3	0,3	-	-	-	-
TOTAL	1.386	99,3	129	100,0	156	100,0

### 3.5.3.3 MALFORMADOS.

Aparte de los abortos espontáneos y mortinatos encontrados en las fratrias de los probandi, se han recogido los hermanos con malformación congénita, así como cualquier otro tipo de patología.

La Tabla 3.LXVI recoge los resultados obtenidos en todos los grupos, matizando lo que son malformaciones y/o anomalías congénitas, enfermedades genéticas, enfermedades adquiridas y complicaciones feto-maternas relacionadas con la gestación o el parto, siempre separados por grupos de varones y hembras.

Las cromosomopatías encontradas entre los hermanos del probandus van

incluidas dentro del apartado de malformaciones congénitas, aunque ya fueron motivo de análisis en el apartado de RESULTADOS CITOGENETICOS.

Los porcentajes se han calculado sobre el total de embarazos, excluidos los hijos Síndrome de Down y los abortos espontáneos, y en el grupo B no se han contabilizado los Síndromes Down por alta edad materna. Después de hacer estas correcciones, el número de embarazos para los tres subgrupos fue de 3.536.

**TABLA 3.LXVI. MALFORMACIONES EN LAS FRATRIAS DEL PROBANDUS. TODOS LOS GRUPOS.**

H E M B R A S				V A R O N E S			
CODIGO	MALFORMACION	CASOS	%	CODIGO	MALFORMACION	CASOS	%
740.0	ANENCEFALIA	2	0,05	743.2	BUFTALMIA	1	0,03
743.2	BUFTALMIA	2	0,05	743.4	COLOBOMA	1	0,03
746.5	EST. MITRAL CONG.	1	0,03	746.8	ANOMALIA VALVULAR	1	0,03
746.9	C. CONGENITA S/E	9	0,25	746.9	C. CONGENITA S/E	6	0,17
747.1	COARTACION AORTA	1	0,03	751.2	ATRESIA INTESTINAL	1	0,03
748.3	LARINGOMALACIA	1	0,03	754.3	ESCOLIOSIS	1	0,03
749.0	FISURA PALADAR	1	0,03	755.0	POLIDACTILIA	1	0,03
749.1	LABIO LEPORINO	1	0,03	755.1	SINDACTILIA	1	0,03
749.2	FIS. PAL.+L.LEP.	1	0,03	756.5	OSTEODISTROFIA	1	0,03
753.9	ANOM.AP.URIN.S/E	1	0,03	759.9	MALFORMADOS S/E	4	0,11
754.3	LUX.CONG. CADERA	1	0,03				
756.1	ESPINA BIF.OCULTA	1	0,03				
759.9	MALFORMADOS S/E	6	0,17				

ANOMALIAS CROMOSOMICAS							
758.0	SINDROME DE DOWN	16	0,45	758.0	SINDROME DE DOWN	10	0,30
758.6	SINDROME DE TURNER	2	0,05	758.8	SIND. DOBLE Y	1	0,03
758.8	SINDROME TRIPLO X	1	0,03	758.5	46,XY/47,XY+M	1	0,03
	TOTAL	47	1,35			30	0,85



TABLA 3.LXVI. ENFERMEDADES GENÉTICAS EN LAS FRATRIAS DEL PROBANDUS. (Cont.)

H E M B R A S				V A R O N E S			
757.1	ICTIOSIS CONGENITA	1	0,03	270.2	FENILCETONURIA	1	0,03
277.5	MUCOPOLISACARIDOSIS	1	0,03	277.0	FIBROSIS QUISTICA	1	0,03
343.9	ENFERMEDAD LITTLE	1	0,03	286.0	HEMOFILIA S/E	1	0,03
				359.1	DIST.MUSC.PROGRE.	1	0,03
				743.3	ENFERMEDAD MORRIS	3	0,08
	TOTAL	3	0,09			7	0,20

## ENFERMEDADES ADQUIRIDAS EN LAS FRATRIAS DEL PROBANDUS.

045.9	POLIOMELITIS	1	0,03	085.0	KALA AZAR	1	0,03
208.9	LEUCEMIA S/E	1	0,03	205.1	LEUC. MIELOIDE	1	0,03
250.0	DIABETES	1	0,03	228.0	HEMANGIOMA	2	0,05
297.3	TROMBOCITOPENIA	1	0,03	250.0	DIABETES	2	0,05
289.9	TRAST. HEMAT.S/E	1	0,03	278.0	OBESIDAD	1	0,03
315.5	RETRASO PSICOMOT.	1	0,03	287.3	TROMB. PRIMARIA	1	0,03
319.0	R. MENTAL S/E	6	0,17	300.0	NEUROSIS ANSIEDAD	1	0,03
322.9	MENINGITIS	4	0,11	322.9	MENINGITIS	4	0,11
323.9	ENCEFALITIS	2	0,05	323.9	ENCEFALITIS	1	0,03
345.9	EPILEPSIA	4	0,11	345.9	EPILEPSIA	3	0,08
389.0	SORDERA CONDOC.	1	0,03	466.1	BRONQUIOLITIS	2	0,05
389.9	SORDERA S/E	1	0,03	480.9	NEUMONIA VIRICA	1	0,03
398.9	CARDIOP.REUMATICA	1	0,03	486.0	NEUMONIA S/E	2	0,05
437.9	ENF. CEREBROVASC.	1	0,03	490.0	BRONQUITIS	1	0,03
478.6	EDEMA LARINGEO	1	0,03	493.9	ASMA	2	0,05
480.9	NEUMONIA VIRICA	1	0,03	537.9	AFEC. DIGEST.S/E	1	0,03
490.0	BRONQUITIS S/E	3	0,08	733.9	AFEC. OSEAS S/E	1	0,03
628.9	ESTERILIDAD	1	0,03	798.0	+ INFANCIA S/E	32	0,90
798.0	+ INFANCIA S/E	23	0,65				
	TOTAL	55	1,56			59	1,67

TABLA 3.LXVI. COMPLICACIONES FETO-MATERNAS EN LAS FRATRIAS DEL PROBANDUS.

HEMBRAS				VARONES			
CODIGO	COMPLICACIONES	CASOS	%	CODIGO	COMPLICACIONES	CASOS	%
761.3	HIDRAMNIO	1	0,03	768.9	ASFIXIA AL MACER	2	0,05
765.1	PREMATURIDAD	2	0,05	770.1	SIND. ASP. FETAL	2	0,05
766.0	MACROSOMICO	1	0,03	772.1	HEMOR.INTRAVENTRI.	1	0,03
768.0	HIPOXIA INTRAUT.	1	0,03	773.0	ENF.HEMOL.REC.NAC.	2	0,05
768.9	ASFIXIA NACTO.	3	0,08				
770.1	SIND. ASP.FETAL	1	0,03				
770.8	CIAIDOSIS	1	0,03				
771.8	SEPSIS REC.NAC.	1	0,03				
773.0	ENF.HEMOL.REC.NAC.	2	0,05				
TOTAL		13	0,36	TOTAL		7	0,18

TOTAL EMBARAZOS PARA LOS TRES GRUPOS = 3.536.

## 3.5.4. ORDEN DE NACIMIENTO.

En esta variable recogemos el lugar que ha ocupado el probandus entre los embarazos de la madre.

## 3.5.4.1. ORDEN DE NACIMIENTO / NUMERO DE PAREJAS EN CADA UNO DE LOS SUBGRUPOS.

El lugar que ocupaba el probandus en cada una de las parejas de los diferentes Subgrupos y su frecuencia relativa, se exponen en la Tabla 3.LXVII.

Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas:

$$\chi^2 = 166,3021, p < 10^{-6}.$$

TABLA. 3.LXVII. ORDEN DE NACIMIENTO / NUMERO DE PAREJAS.

ORD.NAC. S.DOWN	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2*		GRUPO B		POB.GEN. 1977	
	N.PAREJAS	%	N.PAREJAS	%	N.PAREJAS	%	N.PAREJAS	%
1	258	18,6	26	36,1	90	59,6	254.358	38,7
2	307	22,2	23	32,0	45	29,8	203.415	30,9
3	268	19,3	12	16,6	10	6,6	106.285	16,1
4	201	14,5	7	9,7	2	1,3	48.185	7,2
5	134	9,7	2	2,7	4	2,6	21.442	3,2
6	80	5,8	1	1,4	-	-	10.258	1,5
7	63	4,5	-	-	-	-	5.372	0,8
8	25	1,8	1	1,4	-	-	2.971	0,4
9	22	1,6	-	-	-	-	1.748	0,2
> 10	28	2,0	-	-	-	-	2.323	0,3
TOTAL FAMILIAS	1.386	100,0	72	99,9	151	99,9	656.357	99,3

\* Mosaicos excluidos.

## 3.5.4.2. ORDEN DE NACIMIENTO / NUMERO EMBARAZOS EN CADA FRATRIA.

La relación entre orden de nacimientos y embarazos ocurridos en la pareja se exponen en las Tablas 3.LXVIII a, b y c; y en los gráficos XVI, XVII y XVIII.

TABLAS 3.LXVIII. ORDEN DE NACIMIENTOS/NUMERO DE EMBARAZOS.

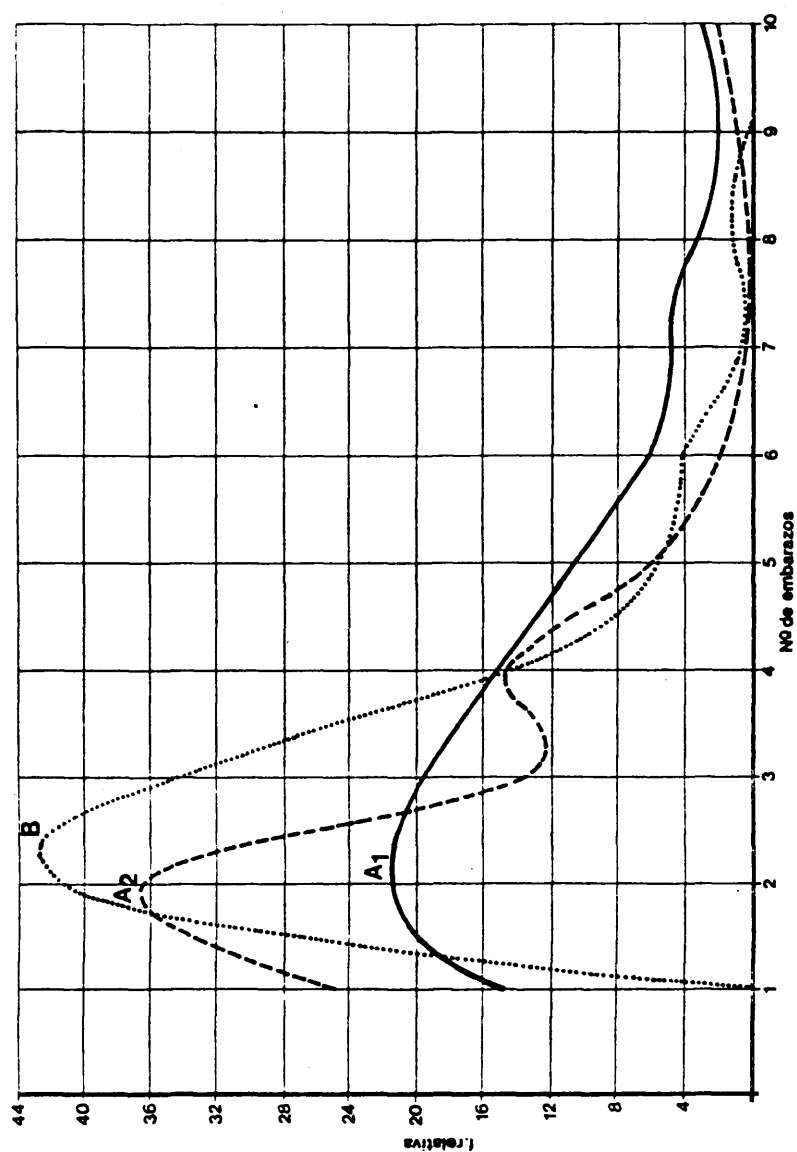
## 3.LXVIIIa. SUBGRUPO A1

ORDEN	PROBANDI %	EMBARAZOS	PAREJAS %	TOTAL EMBARAZOS	RELACION ORDEN/NUM. EMB.
1	258 18,6	1	208 15,0	208	1.2
2	307 22,2	2	299 21,5	598	1.0
3	268 19,3	3	274 19,7	822	0.9
4	201 14,5	4	214 15,4	856	0.9
5	134 9,7	5	148 10,6	740	0.9
6	80 5,8	6	89 6,4	534	0.9
7	63 4,5	7	72 5,2	504	0.8
8	25 1,8	8	26 1,8	208	0.9
9	22 1,6	9	25 1,8	225	0.8
>10	28 2,0	>10	31 2,2	357	0.9
TOTAL	1.386		1.386	5.052	

## 3.LXVIIIb. SUBGRUPO A2. (MOSAICOS EXCLUIDOS).

ORDEN	PROBANDI %	EMBARAZOS	PAREJAS %	TOTAL EMBARAZOS	RELACION ORDEN/NUM. EMB.
1	26 36,1	1	18 25,0	18	1,4
2	23 32,0	2	29 40,2	58	0,8
3	12 16,6	3	11 15,3	33	1,1
4	7 9,7	4	9 12,5	36	0,7
5	2 2,7	5	3 4,1	15	0,6
6	1 1,4	6	1 1,4	6	1,0
7	- -	7	- -	-	-
8	1 1,4	8	- -	-	-
9	- -	9	1 1,4	9	-
>10	- -	>10	- -	-	-
TOTAL	72		72	175	

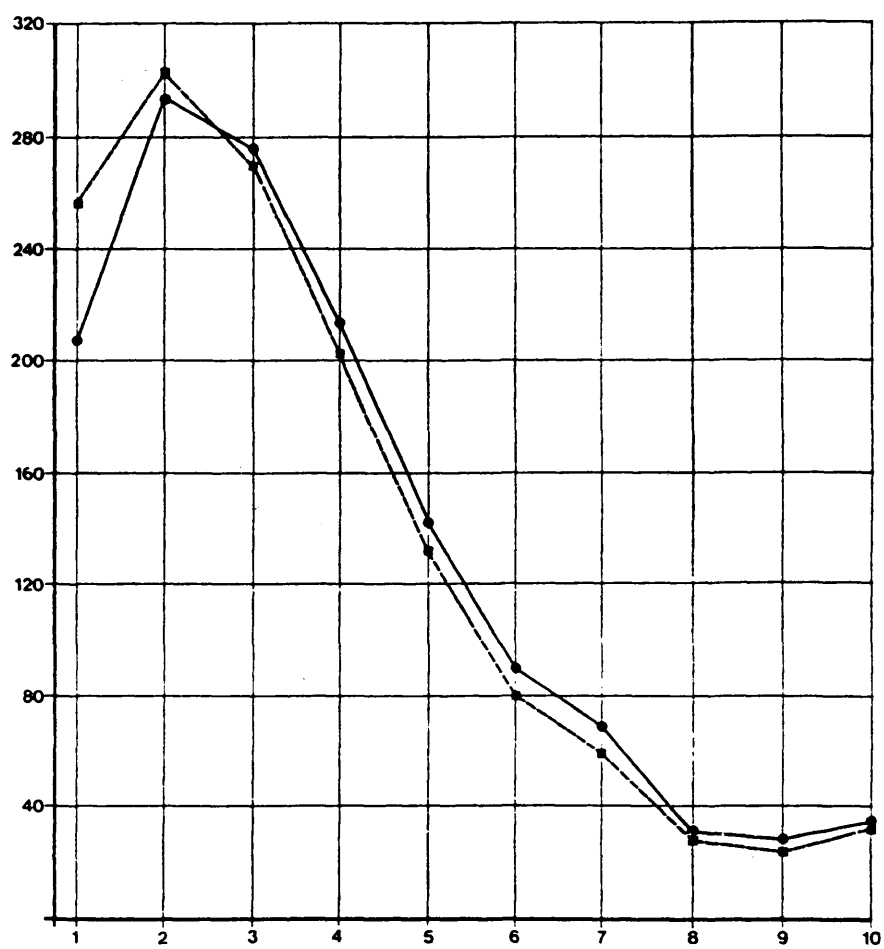
Grafico XVI. Numero de embarazos, subgrupos A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B.



GraficoXVII. Orden de nacimiento/nº de embarazos.

Subgrupo A<sub>1</sub> (trisomias primarias)

■ Orden  
● Nº embarazos



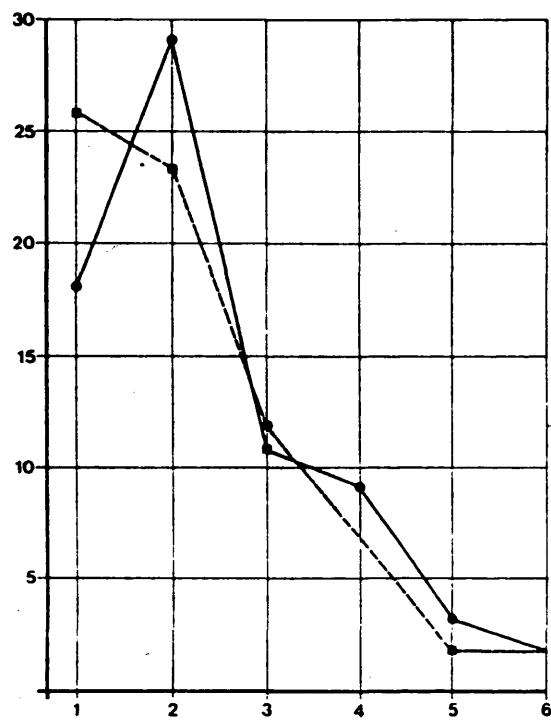
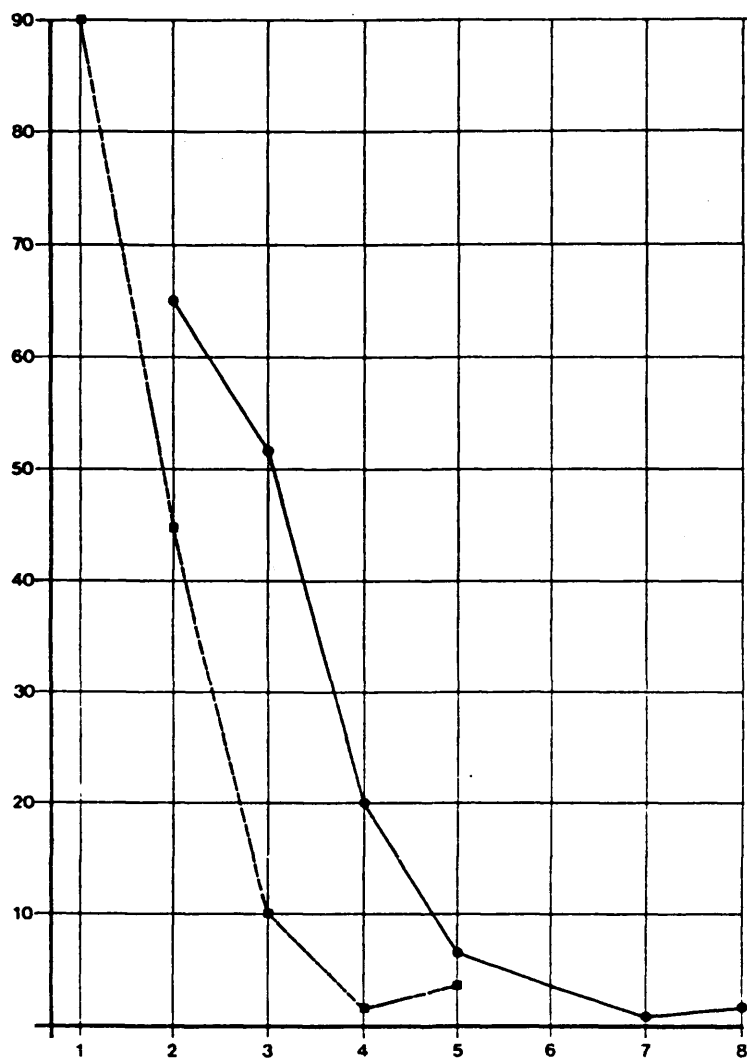
**Grafico XVIII****Orden de nacimiento/nº de embarazos.****Subgrupo A<sub>2</sub>**■ Orden  
● Nº embarazos

Grafico XIX.Orden de nacimiento/nº de embarazos.

Subgrupo B

■ Orden  
● Nº embarazos



## 3.LXVIIIc. GRUPO B. (1)

ORDEN	PROBANDI* %	EMBARAZOS	PAREJAS %	TOTAL EMBARAZOS	RELACION ORDEN/NUM. EMB.
1	90 59,6	1	- -	-	-
2	45 29,8	2	65 43,0	130	1,0
3	10 6,6	3	52 34,4	156	0,2
4	2 1,3	4	20 13,2	80	0,1
5	4 2,6	5	7 4,6	35	0,5
6	- -	6	4 2,6	24	-
7	- -	7	1 0,6	7	-
8	- -	8	2 1,3	16	-
9	- -	9	- -	-	-
>10	- -	>10	- -	-	-
TOTAL	151		151	448	

\* Excluidos los fetos diagnosticados prenatalmente en gestantes añosas.

(1) Por la selección de la muestra todas las parejas tienen más de un embarazo.

## 3.5.4.3. EDAD MATERNA AL NACIMIENTO/ORDEN DE NACIMIENTO

El orden que ocupan los probandi y la edad materna al nacimiento de éstos, se expone en la Tabla 3.LXIX. Las edades maternas las hemos agrupado en grupos de <de 29, 30-39 y >39 años, recogiendo las frecuencias absolutas y relativas en cada una de las tres muestras, enfrentándolas al orden en los nacimientos en un año de la población general española elegido al azar.

El subgrupo A1 es el que más difiere en este sentido. Para madres < de 29 años, las frecuencias observadas son mucho más bajas que las del subgrupo A2, el grupo B y la población control; ascienden por encima de las otras poblaciones para edades maternas entre los 30 a 39 años, y su diferencias es todavía mucho más acusada por encima de los 39 años.

TABLA 3.LXIX. EDAD MATERNA AL NACIMIENTO / ORDEN DE NACIMIENTO.

ORDEN	SUBGRUPO A1	EDAD MATERNA AL NACIMIENTO <29					POB. GENERAL %	
		%	SUBGRUPO A2*	%	GRUPO B**	%		
1	188	13,6	29	34,5	59	41,2	288.536	34,8
2	125	9,0	20	23,8	27	18,8	147.414	22,4
3	41	3,0	4	4,7	7	4,9	47.071	7,2
4	19	1,4	2	2,4	1	0,7	13.333	2,0
5	3	0,2	1	1,2	1	0,7	3.865	0,6
6	4	0,3	-	-	-	-	1.319	0,2
>6	1	0,1	-	-	-	-	776	0,1
TOTAL	381	27,5	56	66,3	95	66,3	442.314	67,3

## EDAD MATERNA AL NACIMIENTO 30-39.

1	57	4,1	1	1,2	24	16,8	23.939	3,6
2	156	11,3	7	8,3	15	10,5	53.253	8,1
3	157	11,3	6	7,1	3	2,0	54.166	8,2
4	95	6,9	4	4,7	1	0,7	29.902	4,5
5	57	4,1	3	3,6	1	0,7	13.990	2,1
6	35	2,5	1	1,2	-	-	6.566	1,0
>6	34	2,5	1	1,2	-	-	7.153	1,1
TOTAL	591	42,7	23	27,4	44	30,7	188.969	28,8

## EDAD MATERNA AL NACIMIENTO &gt;39.

1	13	0,9	-	-	1	0,7	1.883	0,3
2	26	1,9	1	1,2	1	0,7	2.748	0,4
3	69	5,0	3	3,6	-	-	5.048	0,7
4	86	6,2	1	1,2	-	-	4.950	0,7
5	74	5,3	-	-	2	1,4	3.587	0,5
6	41	3,0	-	-	-	-	2.373	0,3
>6	103	7,4	-	-	-	-	4.485	0,7
TOTAL	412	29,8	5	6,0	8	2,8	25.074	3,8

\* Mosaicos excluidos.

\*\* Excluidos los fetos diagnosticados por edad materna elevada.

## 3.5.5. INTERVALO INTERGENESICO.

## 3.5.5.1. INTERVALO INTERGENESICO EN LOS TRES SUBGRUPOS.

Consideramos intervalo intergenésico el periodo en años transcurrido entre el embarazo anterior y el del niño afecto Síndrome de Down.

No se ha tenido en cuenta el intervalo protogenésico (tiempo transcurrido entre el comienzo de convivencia de la pareja y la primera gestación), puesto que no se podía establecer de forma correcta en las historias y se ha considerado como "0", agrupándolo con los casos en que la diferencia entre gestaciones era de un año. No se han tenido en cuenta los intervalos existentes entre el resto de los hermanos.

En la Tabla 3.LXX, recogen los resultados obtenidos, así como las medias para cada Subgrupo y la población general.

TABLA 3.LXX. INTERVALO INTERGENESICO.

INTERVALO AÑOS	SUBGRUPO A1		SUBGRUPO A2		GRUPO B		POBLACION CONTROL	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
0 (1)	252	28,6	39	45,9	94	62,7	136.023	21,2
1	90	10,2	5	5,9	18	12,0	182.007	28,4
2	133	15,1	13	15,3	13	8,7	107.674	16,8
3	91	10,3	4	4,7	16	10,7	73.120	11,4
4	73	8,2	9	10,6	1	0,7	47.861	7,4
5	55	6,2	2	2,4	2	1,3	30.981	4,8
6	42	4,7	4	4,7	1	0,7	20.049	3,1
7	27	3,0	4	4,7	1	0,7	13.568	2,1
8	28	3,1	1	1,2	1	0,7	9.177	1,4
9	19	2,1	1	1,2	1	0,7	6.428	1,0
10	19	2,1	1	1,2	1	0,7	4.788	0,7
11	9	1,0	1	1,2	1	0,7	3.150	0,5
>12	43	4,8	1	1,2	1	0,7	6.277	0,9
	881	99,9	85	100	150	100	641.103	99,7
<hr/>								
	$\bar{X} = 3,2 \pm 0,12$		$\bar{X} = 2,2 \pm 0,3$		$\bar{X} = 1,07 \pm 0,17$		$\bar{X} = 2,3$	
	$\delta s = 3,6$		$\delta s = 2,9$		$\delta s = 2,1$		$n = 2,4$	
							$n-1 = 2,4$	

(1) Tiempo transcurrido desde el momento del matrimonio hasta el primer embarazo.

### 3.5.5.2. EDAD MATERNA AL NACIMIENTO / INTERVALO INTERGENESICO.

Es de suponer que a medida que avanza las edades parentales los intervalos deberán ser mayores.

En la Tabla 3.LXXI. viene distribuido, para el subgrupo A1, con arreglo a tres grupos de edad materna al nacimiento. El intervalo de un año agrupa también los 252 casos en los que el Síndrome de Down era el primer nacido de la pareja.

**TABLA 3.LXXI. EDAD MATERNA AL NACIMIENTO / INTERVALO INTERGENESICO.**

EDAD MATERNA							
INTERVALO	<29 *		30 - 39 *		>39 *		
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%	TOTAL %
1	217	24,6	92	10,4	33	3,7	38,8
2	42	4,8	60	6,8	31	3,5	15,1
3	16	1,8	55	6,2	20	2,3	10,3
4	15	1,7	39	4,4	19	2,2	8,3
5	5	0,6	29	3,3	21	2,4	6,2
>5	4	0,5	79	9,0	104	11,8	21,2

\* Porcentajes filas y columnas.

## DISCUSSION

.....

**4.1. VARIANTES CROMOSOMICAS EN LA TRISOMIA 21.**

**4.1.1. FRECUENCIAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TRISOMIA.**

**4.1.2. TRISOMIA POR TRANSLOCACION ROBERTSONIANA.**

**4.1.3. TRANSLOCACIONES RECIPROCAS.**

**4.1.4. TRISOMIAS EN MOSAICO.**

**4.1.5. MICROCROMOSOMAS.**

**4.1.6. CONTROL GENETICO DE LA NO-DISYUNCION.**

**4.1.6.1. DOBLE ANEUPLOIDIA.**

**4.1.6.2. CROMOSOMOPATIAS EN LA FRATRIA DEL PROBANDUS.**

**4.1.6.2.1. RECURRENCIA.**

**4.1.7. INCIDENCIA DE LA TRISOMIA 21 EN DIAGNOSTICO PRENATAL.**

#### 4.1. VARIANTES CROMOSOMICAS EN LA TRISOMIA 21.

##### 4.1.1. FRECUENCIAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TRISOMIA.

El estudio citogenético del Síndrome de Down pone de manifiesto la existencia de diferentes variantes cromosómicas.

La más frecuente de todas ellas es la trisomía primaria o libre. Le siguen en frecuencia las translocaciones robertsonianas y trisomías en mosaico.

La distribución de los cariotipos de nuestra población, sólo se ha comparado con otras series de la literatura que contengan más de 300 casos descritos, (Higurashi, 1969; Fabia, 1970; Gardner, 1973; Papp, 1977; Sutherland, 1979; Lindsten, 1981; Adeyokunno, 1982); si bien existen numerosos trabajos publicados con menor número de casos (revisiones en Hamerton, 1971; Smith y Berg, 1976; de la Cruz y Gerald, 1981).

Las frecuencias relativas para los tipos citogenéticos más frecuentes expuestos en la Tabla 4.I, oscilan entre 91,5 y 95,5% para las trisomías libres. Las trisomías en mosaico varían en el intervalo 1,5 a 4,4%. Las trisomías por translocaciones Robertsonianas D/21 y G/21 van de un 2,3 a 5% y, por último, las translocaciones recíprocas, dobles aneuploidías, etc., recogidas como "otras", se encuentran en una proporción considerablemente menor.

En general, no existen diferencias significativas entre las distintas series y nuestros resultados. Las pequeñas variaciones existentes, que no llegan a ser significativas, pueden deberse a diferentes características de las poblaciones estudiadas (mayor o menor porcentaje de madres añosas, tamaño de la muestra y origen de la extracción de los casos), así como a la metodología citogenética utilizada (número de mitosis analizadas, tejidos estudiados y utilización de técnicas de bandedo).

Consecuentemente, puede deducirse que la distribución de las distintas variantes citogenéticas del Síndrome de Down son similares en las series

TABLA 4.1. SERIES CITOGENÉTICAS.

	HIGURASHI 1969	FABIA 1970	GARDNER 1973	AULA 1973	PAPP 1977	SUTHERLAND 1979	LINDSTEIN 1981	ADEYOKUNNO 1982	PRESENTE SERIE 1987
N° CASOS	321	471	972	425	362	774	1154	386	1713
TRISOMIA PRIMARIA	93.5	92.4	91.8	91.5	91.7	94.0	93.0	95.5	92.0
TRISOMIA EN MOSAICO	2.2	3.0	4.4	1.6	4.4	2.1	1.7	1.5	3.0
TRIS. POR TRANSLOCA.	4.4	4.6	3.7	5.6	3.9	3.1	5.0	2.3	4.3
D/21	3.4	1.9	2.4	2.8	2.5	-	2.8	0.8	2.8
G/21	0.9	2.8	1.3	2.8	1.4	-	2.2	1.5	1.5
OTRAS	-	-	-	1.2	-	0.8	0.2	0.5	0.6



mundiales, no observándose diferencias geográficas ni raciales.

Dentro de nuestra serie, las variantes citogenéticas mencionadas tienen una distribución general también similar entre los grupos A y B (Tabla 4.II). No hay diferencias significativas, en conjunto, entre las dos muestras,  $\chi^2=0,00173$  ( $p>0,1$ ).

Entre estos dos subgrupos de población, las frecuencias relativas se distribuyen del siguiente modo:

- Trisomías primarias: 92 y 91,5%
- Trisomías por translocación Robertsoniana: 5,2 y 6,4%
- Trisomías en mosaico: 3,2 y 0,7%

TABLA 4.II. CITOGENETICA DE LOS GRUPOS A Y B.

NUESTRA SERIE		N° CASOS	%
MOTIVO A	SUBGRUPO A1	Trisomías Primarias	1.446 92%
	SUBGRUPO A2	Translocaciones Robert.	
		. De Novo (68%)	36
		. Heredadas (32%)	17 5,2%
		Mosaicos	51 3,2%
MOTIVO B	SUBGRUPO B1	Trisomías Primarias	129 91,5%
	SUBGRUPO B2	Translocaciones Robert.	
		. De Novo (89%)	8
		. Heredadas (11%)	1 6,4%
		Mosaicos	1 0,7%

En el conjunto de translocaciones Robertsonianas, la frecuencia en ambos grupos es similar. En cuanto al origen de la translocación, se observa que mientras en el grupo A2 el 68% (36/53) eran "de novo" y el 32% (17/53) heredadas, en el grupo B2 el 89% (8/9) son "de novo" y el 11% (1/9) familiar. El número de translocaciones esporádicas es mayor en el subgrupo B2, mientras

que los casos heredados son menos frecuentes. Aunque estos resultados son quizás contrarios a lo que cabría esperar (mayor porcentaje de translocaciones familiares en el subgrupo B2), es lógico pensar que esto ocurra, ya que cuando existe una translocación parental, el riesgo de tener otro hijo afecto de Síndrome de Down es muy alto comparado con la recurrencia de una translocación "de novo", y por lo tanto, habría menos embarazos en parejas conocedoras de que son portadoras de una anomalía cromosómica que puede originar un Síndrome de Down.

#### 4.1.2. TRISOMIA POR TRANSLOCACION ROBERTSONIANA

En nuestra serie global, la frecuencia relativa de 4,3%, concuerda con los datos recogidos por otros autores (Mikkelsen, 1970; Hamerton, 1971; Matsunaga, 1972; Giraud y Mattei, 1975; Hook, 1981) extraídos de recopilaciones de series de pacientes con Síndrome de Down. (ver también revisiones en Smith y Berg, 1976; de la Cruz y Gerald, 1981).

Nuestros resultados, en cuanto a tipo y origen de la translocación, se han comparado con las series de Hamerton (1971), Mikkelsen (1970) y Matsunaga, (1972), que corresponden a estudios citogenéticos realizados en pacientes con trisomía 21 y con la serie de Hook (1981), procedente del Registro General de Nueva York. (Tabla 4.III). No se observan diferencias entre las distintas series.

En la Tabla siguiente (4.IV) se recogen las translocaciones robertsonianas familiares de la literatura, teniendo en cuenta el origen materno o paterno y comparándola con la nuestra.

Las translocaciones D/21 ocurren "de novo" en más del 50% de los casos; el resto son heredadas. Dentro de las heredadas, en >30% son de origen materno.

Las translocaciones G/21 se producen de forma esporádica en el 90% de los casos y alrededor del 10% son heredadas, siendo casi todas de origen



TABLA 4.IV

## HERENCIA MATERNA O PATERNA DE LAS TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS

SERIES	D/21			G/21		
	DE NOVO	HEREDADAS	Total	DE NOVO	HEREDADAS	Total
HAMERTON,71	57%	43% mat. pat. ? ?	37	94%	6% mat. pat. ? ?	33
KIKUCHI,69	60%	40% mat. pat. 30% 10%	20	86%	14% mat. pat. 14% 0%	14
GIRAUD y MATTEI,75	55%	45% mat. pat. 42% 3%	107	96%	4% mat. pat. 4% 0%	78
HOOK,81 Registro N.Y.	68%	32% mat. pat. 32% 0%	62	94%	6% mat. pat. 2% 4%	54
HOOK,81 Registro Interregional U.S.	54%	46% mat. pat. 43% 3%	37	85%	15% mat. pat. 15% 0%	39
Nuestra serie,87	59,5%	40,4% mat. pat. 35,7% 4,7%	42	95%	5% mat. pat. 5% 0%	20
TOTAL	58,9%	41% mat. pat. 36,5% 4,14%	305	91,6%	8,3% mat. pat. 8% 0,8%	238

#### 4.1.4. TRISOMIAS EN MOSAICO.

El primer caso de trisomía en mosaico fue descrito por Clarke en 1961.

La frecuencia de mosaicos oscila desde un 2% (Richards, 1969; Nielsen, 1975) hasta un 4%, (Tabla 4.I).

En nuestra serie, la frecuencia es de un 3%, dato que concuerda con la de otras series publicadas.

Se ha intentado hacer un seguimiento periódico de los individuos mosaicos recogidos, para conocer si el porcentaje de mosaicismo cambia con la edad y en qué sentido lo hace (si a favor de las células normales o de las trisómicas). Este tipo de estudio no ha sido posible realizarlo de forma homogénea, debido, en la mayoría de las ocasiones, a falta de colaboración por parte de la familia o a pérdida de contacto por cambio de domicilio, etc.. Sólo un caso, que ha podido ser estudiado evolutivamente, nos ha permitido extraer algunas conclusiones relacionadas con la evolución del mosaicismo.

El probandus estudiado es el primer hijo de una pareja no consanguínea (EMN = 23 y EPN = 24 años), nacido de parto prematuro. Presenta rasgos de Síndrome de Down y, por este motivo, se solicitó la confirmación citogenética.

En el primer estudio, realizado en linfocitos de sangre periférica, se encuentra una población de 68% de células normales y 32% de células trisómicas. Los cariotipos de los padres fueron normales.

En sucesivos estudios citogenéticos, también en linfocitos, el porcentaje de células trisómicas fue disminuyendo y en el último control realizado a los 10 años, el cariotipo era masculino normal en las 100 metafases analizadas. Sin embargo, en fibroblastos de piel el cariotipo seguía siendo un mosaico (87% normales / 13% trisómicas).

El desarrollo intelectual era de tipo medio (C.I. = 97) y con un nivel madurativo dentro de la normalidad.

En este paciente las células trisómicas, en tejidos que se renuevan a gran velocidad como son los linfocitos de sangre periférica, van disminuyendo hasta predominar las que presentan un cariotipo masculino normal. Sin embargo, el mosaicismo se sigue manteniendo en otros tejidos menos renovables como son los fibroblastos de piel (Wilson, 1980). En otros casos publicados se ha detectado un desplazamiento de las células normales a favor de las trisómicas, según Taylor (1968), la línea celular que presenta una ventaja selectiva sería aquella que correspondiese a la línea celular cigótica.

La afectación fenotípica en los mosaicos es variable, pudiéndose observar desde individuos con rasgos clínicos de Síndrome de Down, hasta individuos aparentemente normales (Timson, 1971).

El tipo más frecuente de mosaico es el encontrado por nosotros y el que hemos comentado hasta aquí, es decir, coexistencia de una línea normal con otra trisómica. Otros tipos de combinaciones son menos frecuentes (Mikkelsen, 1971; Wilson, 1974; Smith y Berg, 1976).

En nuestra serie encontramos dos mosaicos para translocaciones G/G, que han sido incluidos dentro del análisis de las translocaciones Robertsonianas.

Establecer la frecuencia real de trisomía 21 en mosaico ha sido un tema muy debatido, debido a que existen una serie de condicionantes, tanto metodológicos como clínicos, que pasamos a analizar.

#### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DETECCION DE LOS MOSAICOS

##### A.- CLINICOS.

Aquellos pacientes mosaicos con características fenotípicas no muy evidentes, podrían pasar desapercibidos para el pediatra o generalista. Además, algunos individuos mosaicos (Clarke, 1961; Wilson, 1980; Tolkdorf, 1981; Werner, 1982), presentan un desarrollo psicomotor normal o prácticamente normal, lo que supone que

jamás sean detectados, o que solo lo sean cuando tengan descendencia afecta de Síndrome de Down (Werner, 1982).

#### B.- METODOLÓGICOS.

##### a) Tipo de tejido estudiado.

Parece comprobado que el porcentaje de mosaicismo decrece con la edad (Wilson, 1980). Padres con cariotipo masculino o femenino normal en linfocitos de sangre periférica pueden ser mosaicos, conservando éste en otros tejidos, entre ellos el gonadal (Hsu, 1971; Harris, 1982; Werner, 1982; Uchida, 1985). Estos mosaicos fenotípicamente normales, pueden ser responsables de parte de los niños con Síndrome de Down nacidos de parejas jóvenes (Smith y Berg, 1976; Burgio y Fraccaro, 1981).

##### b) Horas de cultivo.

Con tiempos de cultivo prolongados puede variar el grado de mosaicismo.

##### c) Número de metafases analizadas.

El grado de seguridad en la detección de individuos en mosaico está en función del número de metafases analizadas (Hook, 1977; Hook, 1978c).

Cada laboratorio tiene una rutina establecida en el número de metafases a analizar, por caso, para el despistaje de una anomalía cromosómica. El promedio de células estudiadas oscila entre 10 a 30 (Hook, 1977; Hook, 1981), e incluso más de 30. En otras circunstancias, (screening masivo, calidad de la preparación, etc.), no es posible alcanzar ese número. Por este motivo, es muy difícil conocer la frecuencia real de trisomía 21 en mosaico en recién nacidos vivos.

A pesar de todas las consideraciones anteriores, el porcentaje de mosai-

cos detectados es similar en todas las series, incluida la presente. Por ello podríamos concluir que la frecuencia de mosaicos detectados debe estar bastante cercana a la frecuencia real entre pacientes afectados de Síndrome de Down.

#### 4.1.5. MICROCROMOSOMAS

La incidencia de individuos con un marcador extra en su cariotipo en la población general es baja (0,26 por mil) (Hook y Hamerton, 1977). En series de diagnóstico prenatal, la frecuencia encontrada ha sido de 0,26 a 0,70 por mil (Hook, 1983) y de 1,5 por mil (Sachs, 1987).

La asociación microcromosoma/trisomía 21 deberá ser un acontecimiento raro. El trabajo de Annerén (1984), recoge los casos publicados en la literatura con marcador familiar (0,23% de nuestra casuística), dos de las cuales han sido motivo de publicaciones anteriores (Ramos, 1979; Pérez del Castillo, 1983). El origen del microcromosoma en dos casos fue familiar (materno); un caso ocurrió "de novo" y en el cuarto no se pudo estudiar el origen.

El origen materno del marcador es desproporcionadamente más elevado que el de origen paterno. Esta diferencia podría deberse a que el varón portador de microcromosomas es subfértil (Chandley, 1979).

No está establecido si los microcromosomas interfieren el mecanismo normal de disyunción cromosómica (Ramos, 1979; Cox, 1981; Prieto y Badía, 1981; Buckton, 1985), circunstancia que podría aclararse conociendo el origen del marcador (materno o paterno) y el origen de la no-disyunción (materna o paterna) (Calabro, 1980).

La repercusión clínica del microcromosoma no está clara (Soudek, 1977; Bernstein, 1978). Se ha asociado con retraso mental, alteraciones en el desarrollo, esterilidad y fenotipo normal (Wisniewsky, 1985). Las anomalías están relacionadas con el tamaño del micro, mosaicismo, si es o no familiar, propiedades tintoriales (eucromatina y/o heterocromatina) (Buckton, 1985). En muchos



casos podrían tratarse de isocromosomas para los brazos cortos del cromosoma 21 (Prieto, 1981). En este sentido, mencionaremos un caso de nuestra serie (no incluido aquí), en el que la madre es portadora equilibrada de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 21/22:

45,XX-21-22+t(21;22)/46,XX-21-22+t(21;22)+micro (50%), y el cariotipo del niño afecto:

46,XX-22+t(21;22), no apareciendo el micro en ninguna metafase. El micro detectado en las metafases maternas podría ser precisamente la fusión de los brazos cortos de los cromosomas 21 y 22 implicados en la translocación.

De todo lo expuesto, se deduce que el comportamiento del genetista ante la presencia de un marcador, ha de ir encaminado a un estudio citogenético minucioso, valoración de la repercusión clínica del mismo, consejo genético y diagnóstico prenatal en futuras gestaciones (en el caso de los microcromosomas familiares).

#### 4.1.6. CONTROL GENETICO DE LA NO-DISYUNCION

La valoración de la posible existencia de genes que predisponen a la no-disyunción de los cromosomas y, en consecuencia, al estado aneuploide, puede abordarse desde tres puntos de vista:

- Estudios de consanguinidad en poblaciones con afectos Síndrome de Down. Este punto será analizado en otro apartado de la discusión.
- Frecuencia de doble aneuploidia, concurrencia en el mismo individuo trisómico 21, de otro u otros cromosomas en aneuploidia.
- Valoración de aneuploidias entre los hermanos del probandus (Homo o heteroaneuploidia) (Hecht, 1977).

#### 4.1.6.1. DOBLE ANEUPLOIDIA

Ford (1959) fue el primero en publicar el caso de un paciente en el que iban asociados el Síndrome de Down y el de Klinefelter (48,XXY+21). Este último síndrome es la aneuploidia más frecuentemente asociada al Síndrome de Down, tanto en nacidos vivos como en población adulta.

En nuestra serie se han encontrado tres pacientes doblemente aneuploides.

##### Caso 67/045.

- 48,XXY + 21 (Síndrome de Down/Klinefelter). Las edades de los padres al nacimiento del probandus fueron 26 y 27 años.

Caso 0/0436. Otro Síndrome de Klinefelter 48,XXY + 21. Las edades parentales al nacimiento del probandus fueron de 35 y 37 años respectivamente.

##### Caso 80/274.

- 48,XX+13+21. Murió a los pocos días de nacer. Los padres tenían 29 y 28 años.

No se encontró ningún caso de alteración del par sexual y trisomía 21 en hembras.

Separando nuestra población en varones y hembras, las frecuencias de doble aneuploidia fueron 0,2% (2/968) en varones y de 0,1% (1/753) en hembras.

Diversos autores han llevado a cabo trabajos en este sentido, (Hamerton, 1965; Taylor, 1967; Hecht, 1969; Mikkelsen, 1970,1976), realizados en unos casos mediante estudios citogenéticos a pacientes Síndrome de Down y en otros en recién nacidos vivos por screening de cromatina sexual (revisiones en Hamerton, 1971; Smith y Berg, 1976; de la Cruz y Gerald, 1981).

Considerando la condición más habitual (XXY), su incidencia en recién nacidos vivos varones es 1/931 y la del Síndrome de Down sería 1/400 nacidos vivos varones; la probabilidad combinada de que ambos sucesos independientes

ocurriesen a la vez sería 1/372.400. Sin embargo, su incidencia es mucho mayor (Taylor y Moores, 1967).

Las opiniones sobre la frecuencia de la doble aneuploidía no son unánimes. Hamerton (1965, 1971) considera que las dobles trisomías ocurren con una frecuencia mayor de lo que cabría esperar por azar. Mikkelsen (1970) no encuentra ningún caso (XXY + 21) en estudios citogenéticos realizados a 322 varones Síndrome de Down. Sin embargo, en un estudio posterior (Mikkelsen, 1976) de la misma autora, diagnóstica tres dobles aneuploides entre 177 pacientes.

Estos resultados dispares pueden guardar relación con diferentes aspectos de las poblaciones estudiadas (pacientes institucionalizados, hospitalizados, edad a la que se le hizo el estudio citogenético, etc.).

Teniendo en cuenta que la aparición del Síndrome de Klinefelter guarda relación con la edad materna avanzada, Hecht (1969) obtiene unas frecuencias observadas menores que las esperadas cuando se ajusta a la distribución por edad materna.

Esto hace pensar que la frecuencia al nacimiento es mayor, pero existe una selección en contra de los individuos XXY+21, disminuyendo ésta en series de Síndrome de Down (Taylor y Moores, 1967).

De todo lo expuesto anteriormente, aunque parece existir una frecuencia aumentada en la presentación de dobles aneuploides, la heterogeneidad de los estudios realizados no permiten extraer conclusiones definitivas, ni nos permite considerarlo como prueba evidente de predisposición genética a la nondisyección, puesto que no se pueden descartar otros factores (virus, radiaciones, ambiente, etc.), que estuvieran incidiendo en una segregación cromosómica anómala.

#### 4.1.6.2. CROMOSOMOPATIAS EN LA FRATRIA DEL PROBANDUS.

En el análisis de las anomalías cromosómicas entre los hermanos del

probandus, cabe distinguir dos conceptos que, aunque relacionados entre sí, presentan matices diferentes.

**Recurrencia.-** Presencia de otro u otros hermanos afectos con la misma o diferente cromosomopatía, hecho constatado en el momento de realizar la historia.

**Riesgo de recurrencia.-** Probabilidad de que se produzca un nuevo afecto (con la misma o diferente anomalía), teniendo en cuenta diversos factores: edades parentales, mosaicismo críptico, portadores de translocación balanceada, número de gestaciones habidas (como si se tratase de una herencia multifactorial), etc., En este caso lo que se intenta es predecir qué puede ocurrir en futuras gestaciones.

#### 4.1.6.2.1. RECURRENCIA.

Las anomalías cromosómicas ocurridas entre los hermanos del probandus se han analizado de forma individual en los diferentes subgrupos de población (A1, A2 y B), pues posiblemente podrían tener un comportamiento diferente (ver Tabla 3.V, 3.VI y 3.VII de resultados).

**SUBGRUPO A1.-** (Pacientes afectos de trisomía primaria).

Los diferentes factores que hayan incidido en el mecanismo de no-disyunción pueden hacerlo en otro embarazo.

La recurrencia para este grupo fue del 1,2% (frecuencia global), (14 trisomías 21 + 3 aneuploidías sexuales), 1% para la trisomía 21 primaria.

Las edades medias maternas al nacimiento del hermano afecto y del probandus fueron de 33,1 y de 39,4 años respectivamente. De las 80 gestaciones habidas, seis finalizaron en abortos espontáneos y cinco en mortinatos.

**SUBGRUPO A2.-** (Síndrome de Down con citogenética diferente de la trisomía primaria o standard).

Algunas recurrencias son debidas a casos heredados (padres fenotípicamente

mente normales portadores de translocaciones equilibradas), por este motivo la frecuencia es casi cinco veces más alta que en el subgrupo anterior (5,1%). De todas formas, al retirar los casos heredados la frecuencia sigue siendo algo más alta (1,7%) que en el subgrupo anterior. No hubo abortos espontáneos y solo un mortinato. Las edades medias maternas fueron 28,7 y 35,6 años para ambos nacimientos.

**GRUPO B.**— Esta población ha tenido al menos un hijo afecto de Síndrome de Down vivo y vamos a conocer qué ocurre en la gestación en curso.

Como quedó expuesto, en los resultados citogenéticos se consideraron por un lado las familias con dos hijos previos aneuploides (recurrencia = 1,9%) y con el embarazo en curso cromosómicamente normal y, por otro lado, aquellas familias que tenían un hijo previo afecto y el diagnóstico prenatal ponía de manifiesto la existencia de un feto afecto de anomalía cromosómica (recurrencia = 3,1% exceptuando los casos heredados). No hubo abortos ni mortinatos.

En las historias con afectos de trisomía 13, 18 y 22 consultadas, no se encontró ningún caso de recurrencia de trisomía 21, hasta el momento de realizar la anamnesis.

Estos valores de recurrencia son informativos, no definitivos. No conocemos la evolución posterior en la mayoría de las familias estudiadas, después de realizada la historia. Posiblemente el temor de tener otro hijo afecto, en ocasiones, puede frenar el deseo de tener nuevos hijos.

Es difícil analizar si existe o no un efecto de homo o heteroaneuploidía en nacidos vivos.

Stene (1970), reagrupa publicaciones de la literatura (Oster, 1956; Hamerton, 1961; Carter y Evans, 1961; Mikkelsen, 1966) en nacidos vivos. Estas observaciones han sido confirmadas por Mikkelsen y Stene (1979), en datos de un estudio colaborativo europeo en Diagnóstico prenatal. Este autor concluye que el riesgo de recurrencia, según la edad materna al nacimiento del primer pro-

bandas afecto, es mayor cuando la madre está por debajo de los 30 años y no está excesivamente aumentado por encima de los 30. Estos datos no coinciden con los de nuestro subgrupo A1, aunque conviene señalar que en nuestro estudio el número de casos recogidos en este apartado es muy pequeño.

No hay estudios en nacidos vivos que nos permitan establecer el riesgo entre hermanos de un Síndrome de Down, de padecer otras anomalías cromosómicas. En nuestra serie sólo se han recogido tres casos (dos síndromes de Turner y una triplo XXX). Estos embarazos siempre fueron anteriores al probandus (EMN = 30, 36 y 37) y el Síndrome de Down nació en edades maternas elevadas (42, 40 y 42 años), con lo que no se podría descartar el efecto edad como responsable de la no-disyunción en la aparición de estas trisomías 21.

Sin embargo, este efecto de heteroaneuploidía sí parece tener consistencia cuando se estudian citogenéticamente abortos espontáneos en parejas de hijos afectados. Alberman (1975), Jacobs (1979), estudiando abortos espontáneos, encontraron un incremento de 10 veces de Síndrome de Down entre hermanos de abortos espontáneos trisómicos. Hassold (1980), en estudios realizados en parejas con dos o más abortos, también encuentra recurrencia de cromosomopatía. Cuando el primer aborto era aneuploide, el segundo también lo solía ser de la misma o diferente trisomía. Si el primer aborto era cromosómicamente normal, el segundo también lo era en todos los casos.

Estos datos concuerdan con los obtenidos en el grupo B de nuestro trabajo. La recurrencia, sin contar los casos heredados, era de 3,1% más alta que en los otros dos subgrupos A1 y A2. Todos los fetos afectados fueron trisómicos 21 excepto dos: en un caso se trataba de un 47, XYY y otro tenía un microcromosoma en mosaico.

En este sentido, hubiera sido muy útil conocer el cariotipo de los seis abortos espontáneos y de los cinco mortinatos ocurridos en las familias de subgrupo A1.

El pequeño número de casos de nuestra serie no nos permite calcular el riesgo de recurrencia según la edad materna al nacimiento, pero sí podemos comprobar que la recurrencia global es más alta en el grupo B que en el subgrupo A1 (se han excluido todos los casos heredados), lo que implica que el riesgo de que recurra la aneuploidía es más alto que el que se observa en recién nacidos. Es necesario, al realizar un consejo genético, tener presente los abortos espontáneos, mortinatos, etc., ocurridos independientemente de la edad parental (Hook, 1982).

A pesar de las dudas existentes al respecto, parejas con abortos espontáneos y/o mortinatos de repetición en las que se han descartado patología ginecológica o aquellas que han tenido un hijo cromosómicamente afecto (independientemente de las edades parentales), deben ser motivo de consejo genético, con el fin de orientar estudio citogenético y/o diagnóstico prenatal en futuras gestaciones.

#### 4.1.7. INCIDENCIA DE LA TRISOMIA 21 EN DIAGNOSTICO PRENATAL.

El cálculo de la incidencia del Síndrome de Down antes del nacimiento en la presente serie, se ha realizado a partir del grupo B, seleccionando aquellos pacientes que acudieron a consulta de diagnóstico prenatal sin otro riesgo conocido que el de la edad elevada (madres >35 años). Este grupo comprendía 600 parejas, en las que se detectaron 10 fetos afectados de trisomía 21 (incidencia global para todas las edades igual 1,6%).

Si tenemos en cuenta la técnica diagnóstica utilizada (Tabla 3.VIII de resultados), observamos que por biopsia corial, realizada entre la 9-12 semanas de gestación, se detectaron un mayor número de fetos trisómicos 21 (incidencia 3,9%) que por estudio citogenético del líquido amniótico, el cual no debe realizarse antes de la 16 semanas (incidencia 1,05%).

La incidencia global de la presente serie es muy similar a la obtenida en estudios colaborativos publicados (Schreinemachers, 1982; Hook, 1984; Ferguson-Smith, 1984; Haber, 1987). La similitud es máxima con la serie publicada por Ferguson-Smith, cuyo estudio está realizado con series de diagnóstico prenatal en países europeos. La serie de Ferguson-Smith presenta una incidencia serie es del 1,05%.

Estos valores son siempre más altos que los encontrados en series fenotípicas de recién nacidos vivos consecutivos (Hook y Chambers, 1977; Hook y Hamerton, 1977; Hook y Lindsjö, 1978; Hook y Fabia, 1978; Sutherland, 1979; Koulischer y Gillerot, 1980; Huether, 1981; Salvador, 1982).

En recién nacidos vivos consecutivos españoles (Salvador, 1982) recogidos en un período de años similar a nuestra serie de diagnóstico prenatal, se encontró una incidencia del 0,15%, nueve veces más pequeña que la encontrada en diagnóstico prenatal (1,6%).

Esta diferencia de prevalencias, la que existe entre la biopsia corial (3,9%) y en líquido amniótico (1,05%) y la que existe entre la incidencia fetal 1,6% y la encontrada en recién nacidos vivos 0,15%, muestran valores decrecientes a medida que avanzamos en períodos de desarrollo: 9-12 semanas, 16 semanas y recién nacidos vivos, y ponen de manifiesto que no todos los fetos trisómicos 21 llegan a recién nacidos vivos (Hook, 1978d; Boué, 1981; Hook, 1983), sino que muchos se eliminan como abortos espontáneos - alrededor del 30% de la amniocentesis a recién nacidos vivos-, siendo estas pérdidas más acusadas durante el primer trimestre que durante el segundo de la gestación y a la 16 semanas muchos fetos han sido eliminados de forma espontánea (Bond y Chandley, 1983).

Podemos concluir que la prevalencia de la trisomía 21 es mayor cuanto más precozmente se haya realizado el diagnóstico.

Ambas técnicas de diagnóstico prenatal, biopsia corial y amniocentesis,



son las más fiables a la hora de detectar una anomalía cromosómica fetal de parejas que se consideran con riesgo, una vez que se ha realizado el consejo genético (Ramos, 1987,1988). Otros métodos no invasivos, como el estudio ecográfico (Benacerraf, 1987) o la detección de alfa-fetoproteína en suero materno (Cuckle, 1987; Hook, 1988), no presentan el grado de fiabilidad que ofrece el estudio prenatal citogenético.

#### CARACTERISTICAS DE LAS POBLACIONES UTILIZADAS

**CARACTERISTICAS DE LAS POBLACIONES UTILIZADAS.**

Antes de continuar con el desarrollo del resto de la discusión, pensamos que es necesario hacer una serie de matizaciones sobre las características poblacionales, de las series publicadas en la literatura, de la muestra estudiada por nosotros y de la población control.

**1) SERIES FENOTIPICAS Y/O CITOGENETICAS EN LA LITERATURA.**

Los estudios realizados sobre epidemiología del Síndrome de Down se han podido realizar a partir de:

a) Valoración fenotípica. La casuística en algunas series ha sido seleccionada teniendo en cuenta sólo el diagnóstico clínico de Síndrome de Down.

b) Valoración citogenética. En otros trabajos, además de disponer del diagnóstico clínico, se ha realizado la confirmación citogenética. En estos estudios es cuando se puede hablar realmente de trisomía 21.

Ambos tipos de valoración no deben ser sustitutivos el uno del otro, sino que deben ser complementarios.

**2) METODO DE RECOGIDA DE DATOS.**

Otro aspecto muy importante, a la hora de emprender el análisis epidemiológico, es el ascertainment (metodología de muestreo).

En ocasiones la fuente de datos corresponde a una valoración sistemática al nacimiento de todos los recién nacidos. En otras circunstancias, se ha utilizado una muestra de recién nacidos vivos consecutivos, en los que se ha hecho un análisis citogenético. Con este último método el número de casos recogidos siempre será menor.

Ambos tipos de estudios reúnen una serie de ventajas:

**VALORACION FENOTIPICA.**

- Poder disponer de gran número de casos en un corto periodo de tiempo.

- Ascertainment adecuado. Inclusión de madres jóvenes y añosas (Hook, Woodbury y Albright 1979).
- Valorar, de forma rápida, cualquier cambio temporal, étnico o geográfico.
- Conocer la incidencia para cada año de edad materna.

#### VALORACION CITOGENETICA.

- Proporciona la incidencia real de la trisomía 21 en la población estudiada.
- Permite conocer y seleccionar los diferentes tipos citogenéticos responsables del Síndrome de Down, cuyo comportamiento epidemiológico puede ser diferente (translocaciones heredadas y "de novo", etc.).
- Excluye los casos de pseudo-Síndrome de Down (Fabia, 1970).
- Excluye otras aneuploidías o malformados, con anomalías similares al Síndrome de Down, que pueden confundir al neonatólogo.
- Permite conocer posibles cambios en la tasa de mutación (translocaciones de novo).

Con la complementariedad de ambos estudios, evitaríamos un nuevo sesgo; el que se produce a nivel médico, al enviar a diagnóstico citogenético aquellos pacientes Síndrome de Down nacidos de madres jóvenes, con el fin de desenmascarar portadores equilibrados de translocación y no estudiar los casos nacidos de padres añosos. Esto alteraría algunos parámetros epidemiológicos.

#### 3) CARACTERISTICAS DE NUESTRA MUESTRA.

La presente serie es un estudio retrospectivo, realizado en pacientes con Síndrome de Down, en los que se ha realizado la confirmación citogenética de trisomía 21, es decir, en esta ocasión Síndrome de Down y trisomía 21 son sinónimos.

Considerando que no todos los pacientes padecen el mismo tipo de trisomía y que el motivo de consulta ha sido diferente (ver apartado relativo a Pacientes y Metodología), lo que se puede traducir en un comportamiento estadístico y/o epidemiológico diferente, nuestra muestra se ha desdoblado en submuestras o subgrupos de población:

**A) VENTAJAS DE LOS TRES TIPOS DE MUESTRAS.**

1) **GRUPO A:** Desdoblada posteriormente en los subgrupos A1 y A2, está constituido por aquellos pacientes que han venido a un Servicio de Genética durante un período de años para confirmación citogenética del diagnóstico clínico del Síndrome de Down. Sería por tanto una muestra "longitudinal".

2) **GRUPO B:** Aquí los pacientes Síndrome de Down han sido recogidos porque sus padres acuden a consulta de diagnóstico prenatal de una gestación posterior, a excepción de 12 casos de gestantes añosas con feto afecto, que se han excluido en la mayoría de las ocasiones. Es por tanto una muestra de tipo "transversal".

3) **SUBGRUPOS A1 Y A2:** Son diferentes desde un punto de vista citogenético. Esta separación también se ha considerado en el grupo B, pero el número de casos con diagnóstico citogenético diferente de trisomía primaria fue tan pequeño que se ha considerado despreciable en la mayoría de los cálculos y comparaciones que se han seguido.

Por tanto, el subgrupo A1 está formado por todos los individuos Síndrome de Down por trisomía primaria.

El subgrupo A2 queda constituido por pacientes con Síndrome de Down con trisomía por translocación robertsoniana (heredada o "de novo"), trisomías primarias en mosaico, translocaciones recíprocas y dobles aneuploidías, que aunque también tienen diferente comportamiento, se han incluido juntas para

facilitar la elaboración de los resultados en muchas ocasiones. Sin embargo, los mosaicos se han excluido en aquellas circunstancias en que éstos podían introducir artefactos o sesgos en los análisis.

En las translocaciones heredadas actúa un factor de riesgo muy concreto que es la propia translocación y no influyen otros factores conocidos (como la edad) o desconocidos que actúan en la producción de trisomía primaria. Este hecho implica que en ocasiones el subgrupo A2 corregido (se excluyen los mosaicos), se utilice como población control.

4) TIPO DE ESTUDIO. Se trata de un estudio retrospectivo que permite disponer de una gran cantidad de individuos, problema de difícil solución en estudios clínicos, realizados en un espacio, relativamente corto de tiempo.

5) La casuística ha sido recogida de manera que puede utilizarse en estudios posteriores (evolución de los pacientes, vida media, causas de mortalidad, etc.).

#### B) INCONVENIENTES.

Son similares a los de cualquier estudio clínico de una patología completa.

a) El seguimiento de los pacientes no es, lógicamente, ilimitado. Los datos existentes en las historias que posteriormente han sido elaborados, representan lo ocurrido hasta el momento de la anamnesis. Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de analizar la posible patología que se puede desarrollar en estas familias: mortalidad de los probandi, número de embarazos, abortos espontáneos, etc.

b) La casuística se ha recogido durante un período limitado de años, es decir, corresponde a una muestra de pacientes Síndrome de Down en esos años, pero no representa la totalidad de individuos trisómicos 21 españoles, dificultad obvia subyacente a cualquier estudio clínico.

c) Al tratarse de un estudio retrospectivo no se puede disponer de una población control que sea totalmente paralela a nuestra serie, con la que comparar todas y cada una de las variables, por este motivo se han utilizado diferentes grupos control adecuados a la variable a comparar. Por otra parte, el gran número de casos disponibles elimina en muchas ocasiones este problema.

#### 4) POBLACIONES CONTROL.

De todo lo anteriormente comentado, se deduce que no existe una población control única y uniforme con la que comparar los resultados de la presente memoria. Esta dificultad se ha obviado escogiendo, según las diferentes circunstancias, poblaciones lo más adecuadas posibles a la variable o conjunto de variables a analizar.

##### a) Poblaciones control en antecedentes perinatólogicos.

a.1.- Serie de 50.282 embarazadas (Heinonen, 1982). En este estudio se buscaba asociación entre enfermedades maternas y teratógenos y recién nacidos con malformaciones.

a.2.- En la evolución del embarazo, tipo de parto y sexo se han utilizado:

- Población General Española (años 1975-1978).

- Dos estudios realizados, uno en pacientes afectas de Síndrome de Turner (Ayuso, 1985) y otro en individuos afectos de Síndrome de Down (Alonso-Ortiz, 1979).

a.3.- La variable peso al nacimiento se ha comparado con los resultados de una serie española (Fundación Orbegozo, 1985).

##### b) Poblaciones control en el desarrollo postnatal.

b.1.- Las malformaciones y el tipo de malformación de nuestra muestra se ha comparado con las encontradas en 10.087 malformados en una muestra de Población General Española, entre 503.824 recién nacidos vivos consecutivos (E.C.E.M.C, 1986).

b.2.- Otras series de Síndrome de Down publicadas en la literatura.

c) Poblaciones control en el análisis epidemiológico.

c.1.- Nuestros resultados se han enfrentado con los elaborados, a partir de los datos, de la Población General Española.

c.2.- Pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome de Down recogidos en una muestra de Población General Española de recién nacidos vivos consecutivos (Salvador, 1982).

c.3.- Estudio de la menarquía en mujeres españolas (Couto, 1986).

c.4.- Otras series de la literatura.

Por último, en aquellas circunstancias en las que se ha considerado pertinente, se han utilizado como poblaciones control los mismos subgrupos en los que se ha separado nuestra muestra.



**4.2. ANTECEDENTES PERINATOLOGICOS.**

**4.2.1. EMBARAZO.**

**4.2.1.1. AMENAZA DE ABORTO.**

**4.2.1.2. PATOLOGIA MATERNA PERIGESTACIONAL.**

**4.2.2. MADURIDAD.**

**4.2.3. ASPECTOS DEL PARTO.**

**4.2.3.1. EUTOCIA/DISTOCIA.**

**4.2.3.2. OTRAS COMPLICACIONES.**

**4.2.3.3. PARTOS GEMELARES.**

**4.2.4. PESO AL NACIMIENTO.**

**4.2.5. SEXO.**

#### 4.2. ANTECEDENTES PERINATOLOGICOS.

##### 4.2.1. EMBARAZO.

##### 4.2.1.1. AMENAZA DE ABORTO.

El 23,4% de las gestaciones de los casos de la presente serie cursó con amenaza de aborto durante algún momento del embarazo. En una muestra de 50.282 embarazadas (Heinonen, 1982), se detectó sangrado vaginal en el 26,4% de las gestaciones en alguno de los tres trimestres. Algunas de estas gestaciones se correspondieron con recién nacidos malformados. No hemos encontrado en la bibliografía consultada la frecuencia de amenaza de aborto en madres con hijo Síndrome de Down.

El porcentaje es elevado si lo relacionamos con el encontrado por Ayuso (1985), que era de un 11,2% en una serie de pacientes Síndrome de Turner; la mitad del valor encontrado en nuestra muestra.

Esta aparente elevada frecuencia de casos con amenaza de aborto, puede guardar relación con un mayor riesgo de aborto.

De estudios citogenéticos realizados en abortos espontáneos (Hook, 1978; Boué, 1981; Ferguson-Smith, 1983; Hook, 1983), se desprende que no todos los fetos afectados de cromosomopatías tanto autosómicas como sexuales, llegan a nacer, sino que algunos son abortados espontáneamente durante el primer o segundo trimestre de la gestación. En el caso concreto de la trisomía 21 estas pérdidas se calculan alrededor del 30,1% durante el segundo trimestre (Hook, 1983). Pero Boué (1981), considera que esta cifra es más elevada si tenemos en cuenta las pérdidas fetales ocurridas en épocas más precoces del embarazo, lo que supone una pérdida del 65-80% de los fetos trisómicos 21 (Creasy y Crolla, 1974; Boué, 1981).

La causa de estas pérdidas fetales se ha orientado desde diferentes puntos de vista:

### 1.-SEVERIDAD DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS.

En primer lugar se considera que las pérdidas fetales están justificadas por la presencia de malformaciones en el feto. Estudios realizados en este sentido (Rehder, 1981; Boué, 1981) se inclinan a reconocer una mayor incidencia de malformaciones en fetos que las detectadas en individuos a término, aunque no es un hecho constante.

### 2.-ANOMALIAS PLACENTARIAS.

Algunos autores (Philippe, 1973,1974; Gropp, 1980) han encontrado cambios histológicos placentarios, tanto cuantitativos (hipoplasia placentaria), como cualitativos (depleción del citotrofoblasto en comparación con las células coriónicas), que se puede traducir en una deficiente perfusión fetal que ocasionaría deficiencias metabólicas.

En cultivos celulares (Nicolás, 1977), se han observado diferencias en el crecimiento celular relacionadas con el estado de desarrollo del feto con trisomía 21 en relación al recién nacido. Este crecimiento celular disminuido se puede traducir en alteraciones en la migración, diferenciación y asincronía en la maduración de los diferentes tejidos, que se traduce en un progreso anómalo del embrión.

### 3.- SELECCION RELAJADA.

Según Ayme (1982), la trisomía 21 se produce en el mismo porcentaje a todas las edades maternas. El efecto edad observado en recién nacidos estaría relacionado con la pérdida de capacidad de selección, frente a conceptos aneuploides en las gestantes añosas. Para otros autores (Boué, 1975; Lauritsen, 1976; Hook, 1983), la distri-

bución de la edad materna en fetos trisómicos 21 abortados espontáneamente y recién nacidos vivos afectados es similar.

En la presente serie la amenaza de aborto se comprueba, mediante los test estadísticos, que existe una mayor incidencia de parto distócico y menor peso al nacimiento en los casos en cuya gestación hubo dicha amenaza.

En nuestra muestra la amenaza de aborto corresponde a todos aquellos embarazos que han dado lugar a un recién nacido vivo trisómico, y en ocasiones, puede deberse más a factores maternos que a la existencia del feto trisómico en ese embarazo, puesto que como se ha mencionado anteriormente, si las alteraciones fenotípicas son muy severas o no superan la selección natural, se produciría un aborto espontáneo. De todas formas, la existencia de sangrado durante cualquier trimestre de la gestación implica que estamos ante un embarazo de alto riesgo.

#### 4.2.1.2. PATOLOGIA MATERNA PERIGESTACIONAL.

El interés por conocer los antecedentes patológicos que padecen las madres de nuestros probandi, está encaminado a buscar posibles asociaciones entre éstos y la aparición de un niño afecto de Síndrome de Down.

Dichos antecedentes figuran en la Tabla 3.X de resultados en la que ha quedado reflejado todo tipo de patología recogida durante la anamnesis, tanto si era una afección crónica o aguda (aparecida durante el período perinatal).

La población control utilizada ha sido una muestra de 50.282 embarazadas (Heinonen, 1982).

En la tabla 4.VI se han enfrentado las frecuencias relativas de ambas poblaciones, para aquellas enfermedades que eran comunes en una y otra población.

La significación estadística no ha podido realizarse por la escasez de

casos de nuestra muestra. Por este motivo, los resultados no pueden ser definitivos, pero sí son útiles a la hora de acometer estudios posteriores en este sentido y, por ello, hemos considerado necesarios incluirlos en este trabajo.

La mayoría de las frecuencias son muy similares en una y otra población. Sólo la diabetes y las infecciones genito-urinarias, son más frecuentes entre las madres de nuestros probandi, que en la muestra control. Estas diferencias pueden ser debidas, bien a una verdadera predisposición en las mujeres diabéticas o, más bien, a diferencias en la prevalencia de estas entidades en la Población General Española respecto a la población utilizada como control.

**TABLA 4.VI. PATOLOGIA MATERNA PERIGESTACIONAL.**

TIPO DE PATOLOGIA	HEINONEN, 1982 CASOS	%	NUESTRA SERIE CASOS	%
TROMBOSIS/FLEBITIS	144	0,28	2	0,2
ENF. CARDIOVASCULARES FUNCIONALES	314	0,62	-	-
ANEMIA	11.761	23,11	44	5,3
HIPERTIROIDISMO	87	0,17	2	0,2
ENF. ENDOCRINA S/E	1.537	3,05	3	0,3
DIABETES	336	0,66	38	4,5
SIFILIS	918	1,82	-	-
INFECCION GENITO-URINARIA	709	1,41	47	5,6
HEMATURIA	1.059	2,10	-	-
ENF. CONVULSIVAS	294	0,60	8	0,9
CONVULSIONES DURANTE EL EMBARAZO	131	0,26	-	-
INFECCION BACTERIANA	899	1,78	13	1,5
SHOCK SEPTICO	9	0,01	-	-
HIPEREMESIS GRAVIDICA	33.881	67,38	120	14,4
INCOMPETENCIA CERVICAL	184	0,36	-	-
SANGRADO VAGINAL	13.194	26,24	225	23,4
HIDRAMNIO	694	1,38	8	0,9
VUELTA DE CORDON	108	0,21	5	0,6
SHOCK HEMORRAGICO	99	0,19	11	1,3
SINDROME DE VENA CAVA	144	0,28	-	-
ECLAMPSIA	22	0,43	2	0,2
HIPERTENSION CRONICA	669	1,32	7	0,8
HIPERTENSION AGUDA	930	1,84	11	1,3
PROTEINURIA	1.213	2,41	-	-
EDEMA GENERALIZADO	11.425	22,70	7	0,8
RUBEOLA	1.987	3,95	2	0,2
INCOMPATIBILIDAD RH-ABO	13.015	25,83	3	0,3
ERITROBLASTOSIS	428	0,85	-	-

Además, en nuestra población hay un gran número de gestantes añosas, en las que se puede dar con mayor frecuencia alteraciones en la tolerancia normal a la glucosa.

El sangrado vaginal muestra una frecuencia similar entre ambas poblaciones. En la población control, los abortos consumados estaban excluidos del estudio. Muchos de estos embarazos con riesgo de aborto (653/13.194), finalizaron en recién nacidos malformados. Consideramos que ambas cifras 26,4% y 23,4% son elevadas y, en ocasiones, pueden suponer un aviso de embarazo de alto riesgo.

Otros antecedentes patológicos de interés en las madres de nuestros probandi son los trastornos tiroideos 1,2%, excluyendo el hipertiroidismo que se ha considerado aparte y que presenta la misma frecuencia que la población control. Los embarazos ectópicos ocurridos en otras gestaciones de las del Síndrome de Down ocurrieron en el 1,1%. No ha sido posible comparar estos valores con una población control.

Aunque la base cromosómica del Síndrome de Down es conocida, no lo es la causa o causas que producen la aberración cromosómica. Muchos factores se han implicado como posibles productores de aneuploidía (Bond y Chandley, 1983). La patología parental figura entre los factores analizados y, lo más característico de todos los estudios realizados, es que no ofrecen resultados concluyentes. Fialkow (1970), parece encontrar una mayor incidencia de anticuerpos antitiroideos; McDonald (1972) detecta una mayor patología tiroidea; Ross (1981) relaciona la trisomía y contacto de la madre con enfermedades viriásicas. Sin embargo, el estudio epidemiológico de Cohen (1977), analiza un amplio grupo de enfermedades (diabetes, tuberculosis, hipertensión, epilepsia, anemia, leucemia, infecciosas, etc.), no encontrando diferencias entre las madres del grupo control y las madres de los pacientes con Síndrome de Down. Nuestros resultados son similares a los encontrados por este autor.

#### 4.2.2. MADURIDAD.

El porcentaje de prematuridad es más elevado en cualquiera de las muestras de la presente serie, que el encontrado en la población general española (años 1975-1978). Tablas 3.XI a, b y c de resultados. Esta diferencia es 10 veces mayor (30%) en población trisómica frente a un 3% en población general. Sin embargo, no se encuentran diferencias entre los tres subgrupos de nuestra muestra.

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por Alonso-Ortiz (1979), en 51 pacientes Síndrome de Down recién nacidos en población española.

#### 4.2.3. ASPECTOS DEL PARTO.

##### 4.2.3.1. EUTOCIA / DISTOCIA.

Los partos distócicos son 4 veces más frecuentes en la presente serie que en la población general española, con significación de  $p < 0,0000$ . No existiendo diferencias entre las tres muestras.

La distocia es más marcada, incluso sin contabilizar los partos por cesárea, que aunque presentan un elevado porcentaje (8,2-14,7%) no se han considerado distócicos puesto que, en ocasiones, son consecuencia de una preferencia técnica del obstetra más que de una distocia en sí. (Tabla 3.XIIa de resultados).

Alonso Ortiz (1979), no encuentra diferencias en esta variable entre el grupo Down y controles, quizás sea debido al pequeño número de casos. Sin embargo, señalan la elevada frecuencia de partos de nalgas y cesárea, 5,88% y 11,76% respectivamente, frecuencias muy similares a las encontradas por nosotros en el subgrupo A1.

Esta tendencia a finalizar así el parto parece guardar relación con el elevado grado de hipotonía que presentan estos niños ( $p < 0,000$ ), induciéndoles a adoptar posturas anómalas intraútero, dificultando una progresión normal duran-

te el parto (Russel y Aird, 1976).

La posible eutocia o distocia del parto no guarda relación ni con la maduración, peso, mortalidad, malformación o edad materna al nacimiento.

La evolución anómala del parto sí guarda relación con la presencia de complicaciones perinatales como son la hipotonía y/o anoxia ( $p < 0,0000$ ).

#### 4.2.3.2. OTRAS COMPLICACIONES.

El índice de anoxia perinatal es muy alto en sí mismo (43,1%) y también lo es si lo comparamos con el índice de anoxia encontrado en pacientes Síndrome de Turner (22,1%) (Ayuso, 1985).

La hipotonía es un rasgo muy acusado en estos niños (12,2%), que va a influir en la distocia del parto ( $p < 0,000$ ).

#### 4.2.3.3. PARTOS GEMELARES.

La incidencia global de partos gemelares era de 0,6% o lo que es lo mismo 1/146 embarazos, cifra ligeramente inferior a la de la población general española (0,8%, 1/116 embarazos en recién nacidos vivos).

De los 35 embarazos gemelares, 15 tuvieron lugar en el embarazo de los probandi afectados de Síndrome de Down. La incidencia para las tres muestras es por tanto de 0,9% (15/1670) o de 1/111 gestaciones, porcentaje muy próximo a la población control. Teniendo en cuenta cada subgrupo por separado encontramos que en el subgrupo A1 habría una incidencia del 0,7%, en el A2 1,5% y para el grupo B 1,9%, no existiendo entre ellos diferencias significativas.

Varios estudios han sido realizados en este sentido (Richard, 1971; Uchida, 1983).

Nuestros resultados son más coincidentes con los encontrados por Uchida (1983) en abortos espontáneos, que con los de Richard (1971), aunque el tipo de muestreo de nuestra casuística es similar a este último (a través del probandus).



Este autor obtiene unas incidencias de gemelaridad muy elevadas entre los probandi (1,6%), hermanos (2,8%) y controles (2,5%), así como en la edad media materna al nacimiento (35,3% frente a 32,6%) de nuestros pacientes.

La posible explicación a estas discrepancias es, como señala el propio Uchida (1983), que la incidencia de embarazos gemelares hayan declinado en los últimos años. La incidencia encontrada en Canadá durante los años 1978-1980 en población general es de 1/106, similar a la española (1/116) para el período 1975-1979.

En nuestra serie no encontramos diferencias significativas entre población Síndrome de Down/Hermanos/Controles.

Entre los probandi, la incidencia más baja corresponde al subgrupo A1 y la más elevada al grupo B, esto es lógico puesto que la tasa de gemelaridad es más elevada durante la gestación que al nacimiento, (Uchida, 1983), pérdidas fetales, reabsorción del feto afecto, Levi (1976). Esto implica que el mayor índice de gemelaridad de nuestro grupo B es debido a los casos detectados por Diagnóstico Prenatal por un lado y por otro se trata de un grupo muy seleccionado por la presencia de un afecto anterior, haya sido o no mortinato y la captura de gemelos puede estar aumentada, lo que no ocurre en el subgrupo A1 que, en este sentido, se comporta de forma similar a la población control.

En estas quince ocasiones, -sólo dos ciertas y una dudosa, pues el gemelo era un feto papiráceo-, ambos individuos estaban afectados. En los 12 casos restantes, el hermano gemelo estaba sano.

No hubo diferencias en el sexo. En 7 ocasiones éste era concordante y en otras 7 discordante.

De todo lo anteriormente expuesto podemos concluir:

- No hay una mayor tasa de gemelaridad en población Down versus Población Control.

- Hay mayor incidencia en el grupo B motivada, posiblemente, por el tipo

de captura de los casos y por la detección precoz.

- No hay diferencias ni para el sexo, ni para la concordancia.

#### 4.2.4. PESO AL NACIMIENTO.

En la presente serie y para las tres muestras, se han detectado pesos medios inferiores (2.997; 2.900; 2.923 gr.) a la población control utilizada: 3.320 gr. en hembras y 3.500 gr. para varones, (Fundación Orbegozo, 1985), con un menor promedio de 400 a 600 gr. en general, puesto que la distinción de la curva es normal.

No se encontraron diferencias significativas entre sexo y peso al nacimiento ( $p=0,3978$ ;  $p=0,7890$ ;  $p=0,7490$  respectivamente), entre los pacientes de las muestras.

Este bajo peso al nacimiento es un hecho constatado por otros autores (Smith, 1955; Matsunaga, 1972; Grande, 1973; Alonso-Ortiz, 1979), y como ocurre en la serie objeto de este estudio, no se encontraron diferencias apreciables entre las trisomías libres y las trisomías por translocación (Matsunaga, 1972).

Relacionado con otras variables que pueden justificar estas medias más bajas se encontraron diferencias significativas con:

**Prematuridad.** Las diferencias fueron muy significativas en el subgrupo A1,  $p<0,0000$ ;  $p<0,03$  en el subgrupo A2; en el grupo B los resultados del test no eran valorables por la escasez de datos. Para algunos autores (Cowie, 1970), los pesos son bajos independientemente del tiempo de gestación, sin embargo, en otros estudios se encuentra un índice de prematuridad muy elevado (Gustavson, 1964; Burns, 1973).

**Malformaciones asociadas.** Parece que es otro factor que influye en un menor peso al nacimiento de estos niños, con diferencias significativas,  $p<0,03$ , en el subgrupo A1.

Otras complicaciones perinatales. También se encontraron diferencias significativas en el subgrupo A1,  $p < 0,001$  y el subgrupo A2,  $p < 0,05$ .

Amenaza de aborto. Para la comparación con esta variable sólo se ha tomado el subgrupo A1 que es el más numeroso, una  $p < 0,02$  ponía de manifiesto que existen diferencias significativas.

El mecanismo patogénico subyacente, podría ser el mismo que intenta justificar las pérdidas fetales tan importantes que existen en embarazos de trisómicos 21 (Boué, 1981; Hook, 1983), y que ya comentamos anteriormente. Parece ser que el estado trisómico produce alteraciones a nivel placentario y embrionario debidos, posiblemente, a defectos en el crecimiento celular.

#### 4.2.5. SEXO.

Hug (1951), y más recientemente Bernheim (1979), reconocen que en la trisomía 21 existe una razón sexual desviada hacia un exceso de varones. Esta circunstancia parece ser constante en las trisomías primarias o libres, pero no ocurre lo mismo en las trisomías por translocación y trisomía en mosaico.

En nuestro estudio hay exceso de varones en el subgrupo A1,  $r.s=1,3$ ; y grupo B,  $r.s=1,4$ , existiendo diferencias significativas entre el subgrupo A2,  $r.s=0,8$  y las dos muestras anteriores.

No se hallaron diferencias, dentro del subgrupo A2, entre las translocaciones robertsonianas D/21 y G/21 y trisomías en mosaico.

Al testar esta serie con la población control, las trisomías primarias diferían muy significativamente,  $p < 0,0001$ , pero no ocurre lo mismo con el subgrupo A2, que no mostró diferencias significativas,  $p=0,2683$  con dicha población control.

Estos resultados son similares a los encontrados en series publicadas por otros autores (Bernheim, 1979; Nielsen, 1981; Hassold, 1983), que encuentran mayor número de varones entre los Síndrome de Down por trisomía primaria,

pero no en pacientes portadores de trisomía por translocación robertsoniana o en mosaico. Asimismo, encuentran diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, difieren de los resultados de la serie publicada por Hook (1981). Este autor encuentra más varones, tanto para las translocaciones D/21 como para las G/21. En un trabajo posterior realizado en diagnóstico prenatal, este mismo autor (Hook, 1984) encuentra una razón sexual opuesta a su estudio anterior: mayor número de hembras frente a varones, tanto en las translocaciones robertsonianas heredadas como las ocurridas de novo.

En este estudio esa diferencia en la razón sexual para las trisomías libres, se mantiene tanto si tenemos en cuenta la edad a la que el probandus acude a realizarse el estudio citogenético, como si consideramos el año y el mes de nacimiento. Estas circunstancias apoyarían la idea de que nacen más varones que hembras afectados de Síndrome de Down por trisomía primaria.

Una posible explicación de este hecho podría ser que los varones superan mejor la selección natural ocurrida intraútero, pero los resultados obtenidos en abortos espontáneos (Hassold, 1983), no parecen coincidir con este supuesto. Para el caso concreto de la trisomía 21, también se ha observado un exceso de varones entre abortos espontáneos, a diferencia de otros fetos afectados de otras trisomías. Esto sugiere que el exceso de varones ya existe desde el mismo momento de la concepción y la mayor cantidad de varones entre los nacidos vivos no es el resultado de la selección.

Una posible explicación sería la existencia de un mecanismo no-disyuncional en que el cromosoma 21 extra segrega preferentemente con el cromosoma Y (Hassold, 1984), esto parece desprenderse de los estudios en que se conoce el origen parental de cromosoma y el sexo del probandus afecto, hay un exceso de varones asociados a no-disyunción de la meiosis I paterna.

#### 4.3. CARACTERISTICAS POSTNATALES.

##### 4.3.1. FENOTIPO/GENOTIPO.

##### 4.3.2. MORTALIDAD.

###### 4.3.2.1. FRECUENCIA DE MORTALIDAD.

###### 4.3.2.2. CAUSAS DE MORTALIDAD.

###### 4.3.2.3. SEXO/MORTALIDAD.

##### 4.3.3. MALFORMACIONES Y ANOMALIAS CONGENITAS.

###### 4.3.3.1. MALFORMACIONES EN EL SINDROME DE DOWN VERSUS MALFORMADOS EN RECIEN NACIDOS VIVOS.

###### 4.3.3.2. MALFORMACIONES EN OTRAS SERIES DE PACIENTES CON SINDROME DE DOWN.

###### 4.3.3.3. MALFORMACIONES CARDIACAS.

###### 4.3.3.3.1. CARDIOPATIAS CONGENITAS EN SINDROME DE DOWN/CARDIOPATIAS CONGENITAS EN MALFORMADOS DE LA POBLACION GENERAL.

###### 4.3.3.3.2. CARDIOPATIAS CONGENITAS ENTRE SERIES DE PA- CIENTES CON SINDROME DE DOWN.

###### 4.3.3.3.3. TIPOS DE CARDIOPATIA EN SINDROME DE DOWN/PO- BLACION DE MALFORMADOS.

###### 4.3.3.4. MALFORMACIONES DIGESTIVAS.

###### 4.3.3.4.1. POBLACION SINDROME DE DOWN VERSUS MALFORMA- DOS EN POBLACION GENERAL.

###### 4.3.3.4.2. POBLACION SINDROME DE DOWN/OTRAS SERIES SINDROME DE DOWN.

###### 4.3.3.5. OTRAS ANOMALIAS.

###### 4.3.3.6. ASOCIACIONES MALFORMATIVAS.

**4.3.4. ENFERMEDADES GENÉTICAS.**

**4.3.5. ENFERMEDADES ADQUIRIDAS.**

**4.3.5.1. HEMOPATIAS.**

**4.3.5.2. TRASTORNOS ENDOCRINO-METABÓLICOS.**

**4.3.5.3. PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO.**

#### 4.3.1. FENOTIPO / GENOTIPO.

En nuestra serie, la mayoría de los genotipos portadores de trisomía 21 ofrecían un fenotipo típico de Síndrome de Down, pero conviene hacer una serie de puntualizaciones:

- a) El porcentaje más elevado lo constituían los grupos con trisomía primaria libre o standard.

Subgrupo A1 = 86% de fenotipos típicos.

Grupo B = 91% de fenotipos típicos.

- b) El Subgrupo A2, una vez excluidas las trisomías en mosaico, no es tan uniforme en las manifestaciones fenotípicas como los dos grupos anteriores, presentando una frecuencia del 79% para los fenotipos típicos y del 21% para los fenotipos no típicos.

Sin embargo, testadas estas poblaciones no se encontraron diferencias significativas, ( $p=0,1300$ ).

- c) Para el grupo de trisomías en mosaico los porcentajes respectivos fueron 65,6% de típicos y 34,4% de no típicos, es decir, la presencia de un fenotipo standard es mucho más bajo que en los casos anteriores, existiendo diferencias significativas con el grupo de trisomías libres, ( $p<0,003010$ ).

El efecto del mosaicismo en el Síndrome de Down es muy variable, habiéndose encontrado una gran diversidad de manifestaciones fenotípicas (Zellweger y Abbo, 1963; Hamerton, 1965; Shipe, 1968; Grosse, 1971; Wilson, 1980).

En cuanto al retraso mental, en ocasiones la capacidad intelectual está disminuida a pesar de la existencia de una línea celular normal (Johnson y Abelson, 1969; Kohn, 1970), siendo otras veces normal (Timson, 1971; Tolksdorf, 1981), quedando esto último manifiesto en la detección de mosaicos en padres fenotípicamente normales que han sido estudiados citogenéticamente al haber

tenido un hijo afecto del Síndrome (Hsu, 1971; Werner, 1982; Harris, 1982; Uchida, 1985).

Como grupo, los pacientes con mosaico presentan menor afectación fenotípica. Aunque de forma individual no parece estar en función del porcentaje de la línea celular normal.

Ya hemos comentado en el apartado 4.1. las dificultades que entraña conocer con exactitud la frecuencia de individuos mosaicos en las poblaciones humanas:

- Dificultades metodológicas y técnicas.

- Captura de los individuos mosaicos, por no tener en muchas ocasiones implicaciones fenotípicas acusadas. Estudios realizados en este sentido se han llevado a cabo en padres de pacientes y están basados fundamentalmente en la relación dermatoglifos/citogenética (Smith y Berg, 1976; Schmidt, 1981).

- Cambios en la proporción de las líneas celulares con la edad del portador. Diferentes autores han realizado estudios longitudinales (Wilson, 1980), no obteniéndose conclusiones homogéneas.

Dentro de nuestros pacientes mosaicos, sólo un caso ha podido ser estudiado de forma periódica, observándose una disminución total de las células trisómicas en los linfocitos de sangre periférica, teniendo cariotipo masculino normal a la edad de 10 años. Sin embargo, el mosaicismo se mantenía, aunque también en menor proporción, en fibroblastos de piel. Conviene reseñar que el desarrollo intelectual del paciente era normal hasta el momento de la última revisión, presentando un nivel de escolarización normal para su edad.

En cuanto a por qué existe una selección "in vivo" de una línea frente a otra, Taylor (1968), sugiere la posibilidad de que haya una mayor ventaja selectiva de la línea zigótica.

De todo ello podemos concluir que nuestro análisis epidemiológico de la



trisomía 21 por mosaico coincide con los resultados obtenidos en la literatura (Hook, 1981).

#### 4.3.2. MORTALIDAD.

##### 4.3.2.1. FRECUENCIA DE MORTALIDAD.

La mortalidad es muy elevada en el Síndrome de Down, sobre todo perinatalmente y durante el primer año de vida (Mikkelsen, 1981). En los últimos años ha descendido de forma importante. En Dinamarca pasó de un 53% (Oster, 1953) a un 22% en la década de los 60 durante el primer año de vida (Mikkelsen y Nielsen, 1976).

En otras etapas de la vida, la mortalidad sigue siendo muy elevada (Collmann y Stoller, 1963b; Forssman y Akesson 1965, 1967, 1970; Deaton, 1973). Aunque muchos pacientes viven hasta edades de 50-60 años, su mortalidad es seis veces mayor que en la población general (Oster, 1975).

La esperanza de vida también ha aumentado a lo largo de las diferentes décadas. Según la estimación de Penrose (1932 b, 1949 c), sería de 9 años en 1929 y de 12 años en 1947; Collmann y Stoller (1963 b), publicaron una edad media de 18,3 años.

En la presente serie sabemos qué ocurre con el probandus sólo "cuando" y "hasta" el momento de realizar la historia. Los casos así recogidos sólo nos permiten obtener cifras estimativas de morbi-mortalidad durante los primeros días de vida y la evolución durante la infancia. Además, si la mortalidad ha sido muy precoz, la sospecha clínica de Síndrome de Down es un hallazgo de necropsia. Estos casos se pierden por no solicitarse o no obtener confirmación citogenética.

Por este motivo, en el análisis de la mortalidad hemos incluido todos los casos con sospecha clínica de Síndrome de Down que llegaron al laboratorio

tengamos o no el estudio cromosómico.

La frecuencia de mortalidad en nuestra casuística es del 4,5% (80/1721) para todas las edades hasta los 2 años. En 28 ocasiones (35%) no disponíamos de confirmación citogenética del Síndrome y fue precisamente en este grupo donde se contabilizaron mayor número de muertes acaecidas durante las primeras 72 horas de vida (Tablas 3.XXVa y 3.XXVb de resultados).

Aún tratándose de una mortalidad baja por los condicionantes anteriormente citados, podemos extraer una serie de conclusiones:

1.) La mortalidad más elevada se produce en nuestra serie con arreglo a las siguientes frecuencias:

- Primer mes ..... 35% (28/80)
- <6 meses ..... 30% (24/80)
- Primeras 72 horas. 22,5% (18/80)

2.) El éxito durante las primeras 72 horas es más frecuente entre los casos no cariotipados (10/28; 35,7%) que en los cariotipados (7/52; 13,5%). Esta circunstancia hace suponer que una gran parte de muertes perinatales se pierden y no llegan al Servicio de Genética.

3.) Cuando el éxito ha ocurrido durante el primer mes de vida la situación se invierte, hay mayor número de casos cariotipados (18/52; 34,6%) que sin cariotipar (8/28; 28,6%), lo que indica que la captura de casos en los Servicios de Genética es mayor durante este periodo.

4.) El conocimiento de la morbi-mortalidad en el Síndrome de Down es importante en primer lugar para mejorar en lo posible la calidad de vida del paciente, en segundo lugar permite una mayor precisión en el consejo genético y por último una valoración socio-económica en la enfermedad.

Un estudio en este sentido debería ser abordado:

a) Mediante un estudio prospectivo a corto plazo en el que los centros de genética recibiesen de forma selectiva y programada los nacimientos

con sospecha clínica de Síndrome de Down que se producen en diferentes hospitales. Una muestra de estos pacientes citogenéticamente comprobados deberá seguirse longitudinalmente hasta la edad escolar.

b) Para conocer la vida media del afecto de Síndrome de Down y la mortalidad a otras edades, es necesario recurrir a un estudio retrospectivo, teniendo en cuenta el año de nacimiento de una muestra extraída de un Servicio de Genética, indagando qué ha ocurrido con el niño durante esos años, matizando si vive en su casa o en una institución.

c) El conjunto de a) y b) nos dará una idea bastante precisa del comportamiento de la enfermedad y nos permitirá confeccionar estadísticas vitales.

#### 4.3.2.2. CAUSAS DE MORTALIDAD.

Las malformaciones congénitas, principalmente las cardíacas (42/80; 52,2%), parecen ser la causa más frecuente de la muerte precoz de estos niños. En series de necropsias (Warkany, 1966) la incidencia de anomalías cardíacas era de un 66%. En fetos Síndrome de Down abortados después del diagnóstico prenatal, un 45% presentaba malformaciones congénitas asociadas (Rheder, 1981) sin incluir los defectos de estructuras que tienen cierre postnatal, conducto arterioso y algunos casos de defectos del septo atrial.

Nuestros resultados coinciden con otras publicaciones (ver Tabla 4.VII), concretamente con la serie de Deaton (1973), realizada en pacientes institucionalizados y la de Mikkelsen y Nielsen (1976), en niños hasta los 9 años.

En los tres estudios, las cardiopatías presentan la frecuencia más elevada. Las malformaciones digestivas están también presentes en el estudio de Mikkelsen y en el nuestro. Procesos neoplásicos y concretamente la leucemia figuran también como causas de mortalidad, poniendo de manifiesto la mayor

tendencia de estos niños a padecer este tipo de enfermedad en comparación con la población general (Benítez, 1987).

Aunque las enfermedades respiratorias son muy frecuentes y a menudo un motivo importante de mortalidad, y principalmente la neumonía, (Mikkelsen, 1976), en nuestra casuística el porcentaje es muy bajo. Esto puede ser debido a la diferente recogida de datos en cada una de las tres muestras: el trabajo de Deaton está realizado en población institucionalizada, el de Mikkelsen es un estudio realizado durante un periodo de tiempo, 1960s, y en nuestra serie en el momento de realizar la historia.

Podemos concluir con relación a estos resultados:

- 1) Hay una frecuencia más elevada de mortalidad en edades tempranas 35,7%, en el grupo de los no confirmados citogenéticamente.
- 2) Practicamente todos los fallecidos presentaban alguna malformación importante.
- 3) Las malformaciones congénitas más frecuentes eran las cardíacas.
- 4) En esta serie la causa más frecuente de mortalidad son las malformaciones congénitas, debido a la menor edad de los probandi.
- 5) En otras series que estudian muestras con pacientes de mayor edad, se observa que las enfermedades respiratorias y las leucemias ocupan un lugar importante como causa adquirida de mortalidad.

TABLA 4.VII. CAUSAS DE MORTALIDAD.

CAUSAS	CASOS	%	CAUSAS	CASOS	%	CAUSAS	CASOS	%
CARDIOPATIA	32	35,1	CARDIOPATIA	33	44,6	CARDIOPATIA	42	52,5
NEUMONIA	21	23,1	ENF. RESPIRATORIA	20	27,0	ENF. RESPIRATORIA	1	1,2
ICTUS	8	8,8	INF. RESPIR.	3	4,0	MAF. DIGESTIVAS	5	6,2
INFECCION	6	6,6	DAÑO CEREBRAL	3	4,0	POLIMALFORM. S/E	7	8,7
CANCER Y LEUCEMIA	5	5,5	ASPIRACION	2	2,7	MENTINGITIS	1	1,2
ASPIRACION	4	4,4	ACCIDENTE	1	1,3	LEUCEMIA	1	1,2
ENF. GASTROINTES.	4	4,4	ATRESIA ESOFAGO	4	5,4	HIDRAMNIOS	1	1,2
INS. RENAL	3	3,3	HALFORM. AP. URIN.	2	2,7	PREMATURIDAD	1	1,2
EMBOLIA PULMONAR	2	2,2	ILEO MECONIAL	3	4,0	SIN PATOLOGIA	2	2,5
ENF. ENDOCRINAS	2	2,2	CANCER Y LEUCEMIA	2	2,7	N/E	19	23,7
N/E	4	4,4	N/E	1	1,3			
TOTAL	91	100	TOTAL	74	99,7	TOTAL	80	99,6
DEATON, 1973			MIKKELSEN, 1976			MUESTRA SERIE, 1988		
Pacientes institucionalizados (1.018)			En niños hasta los 9 años					

#### 4.3.2.3. SEXO / MORTALIDAD.

La razón sexual muestra un predominio de los varones 1,7 (51/29) entre los fallecidos. Entre los vivos en el momento de la historia existe una razón sexual a favor también de los varones 1,2. Es decir, se mantiene la razón sexual a favor de los varones.

La relación sexo/mortalidad (Tabla 3.XXVI) no presenta diferencias significativas,  $p < 0,2040$ .

No existe homogeneidad entre los diferentes trabajos publicados en la literatura, algunos autores (Record y Smith, 1955; Penrose, 1932.b), encuentran un índice de mortalidad mayor para hembras que para varones. Collman y Stoller (1963.b), señalan mayor mortalidad para las hembras en los 6 primeros meses de vida y en etapas posteriores tiende a ser más alta para los varones.

#### 4.3.3. MALFORMACIONES Y ANOMALIAS CONGENITAS.

Están presentes en un número importante de individuos: 424 de 1.377 computados en esta variable, lo que supone un 31,2% de la población global con Síndrome de Down.

##### 4.3.3.1. MALFORMACIONES EN EL SÍNDROME DOWN VERSUS MALFORMADOS RECIÉN NACIDOS VIVOS.

En primer lugar nuestra serie se ha comparado con una población control constituida por 10.087 nacidos vivos malformados (Síndromes cromosómicos excluidos), en un total de 503.824 recién nacidos vivos consecutivos (Datos del E.C.E.M.C., 1986). En la tabla 4.VIII, se exponen las frecuencias relativas de cada malformación en cada grupo de malformados. Sólo hemos comparado las malformaciones presentes en nuestro grupo de estudio.

Conviene matizar que las malformaciones recogidas en el grupo malformado

control, son las diagnosticadas durante las primeras 72 horas de vida (cita cuaderno del E.C.E.M.C.).

**TABLA 4.VIII. MALFORMACION EN SINDROME DE DOWN / RECIEN NACIDOS**  
**VIVOS MALFORMADOS.**

CODIGO	MALFORMACION / ANOMALIA	NUESTRA SERIE		E.C.E.M.C.	
		CASOS	%(1)	CASOS	%(2)
746.9	CARDIOPATIA CONGENITA S/ESPECIFICAR	120	25,9	141	1,4
745.6	C.A.V.C.	74	16,0	6	0,06
745.4	C.I.V.	72	15,6	36	0,3
745.2	TETRALOGIA FALLOT	13	2,8	10	0,09
747.0	PERSISTENCIA CONDUCTO ARTERIOSO	9	1,9	17	0,1
747.2	ANOMALIA AORTA	1	0,2	18	0,2
745.0	ANOMALIA TRONCO ARTERIOSO	1	0,2	5	0,05
745.6	ESTENOSIS MITRAL CONGENITA	2	0,4	6	0,06
746.3	ESTENOSIS CONGENITA VALVULA AORTA	1	0,2	5	0,05
745.5	OSTIUM SECUNDUM	1	0,2	2	0,02
746.8	OTRAS	4	0,8	4	0,04
745.1	TRANSPOSICION GRANDES VASOS	1	0,2	22	0,2
747.3	ESTENOSIS ARTERIA PULMONAR	4	0,8	6	0,06
745.6	C.I.A.	2	0,4	25	0,2
TOTAL		305	66,0	303	3,0

CODIGO	MALFORMACION / ANOMALIA	NUESTRA SERIE		E.C.E.M.C.	
		CASOS	% (1)	CASOS	% (2)
749.0	FISURA PALATINA	3	0,6	240	2,4
749.1	FISURA PALATINA + LABIO LEPORINO	1	0,2	196	1,9
750.3	FISTULA TRAQUEO-ESOFAGICA	5	1,0	58	0,5
750.5	ESTENOSIS HIPERTROFICA DEL PILORO	1	0,2	-	-
751.1	ATRESIA INTESTINO DELGADO	4	0,8	56	0,5
751.2	ATRESIA ANAL	4	0,8	92	0,9
751.3	ENFERMEDAD DE HIRSCHPRUNG	4	0,8	4	0,04
751.6	ATRESIA CONDUCTO BILIAR	1	0,2	-	-
750.3	ATRESIA ESOFAGO	2	0,4	88	0,87
751.5	DUPLICACION INTESTINAL	1	0,2	-	-
751.7	PANCREAS ANULAR	3	0,6	7	0,07
751.6	HEPATOMEGALIA CONGENITA	2	0,4	-	-
TOTAL		31	6,7	741	7,3
752.5	CRIPTORQUIDIA	6	1,2	82	0,81
752.6	HIPOSPADIAS	5	1,0	924	9,1
753.5	EXTROFIA VESICAL	1	0,2	14	0,1
753.7	PERSISTENCIA URACO	1	0,2	-	-
753.9	MALFORMACION RENAL S/ESPECIFICAR	1	0,2	-	-
TOTAL		14	3,0	1.020	10,1
754.2	CIFOESCOLIOSIS	1	0,2	20	0,2
754.4	LUXACION CONGENITA CADERA	10	2,1	2.063	20,4*
754.8	PECTUS CARINATUM	1	0,2	11	0,1



CODIGO	MALFORMACION / ANOMALIA	MUESTRA SERIE		E.C.E.M.C.	
		CASOS	%(1)	CASOS	%(2)
755.0	POLIDACTILIA	5	1,0	493	4,8
755.1	SINDACTILIA	14	3,0	386	3,8
755.2	AGENESIA 5/DEDO MANOS	1	0,2	77	0,7
742.1	MICROCEFALIA	1	0,2	105	1,0
744.1	APENDICE PREAURICULAR	3	0,6	579	5,7
744.3	ANOMALIA OIDO S/ESPECIFICAR	3	0,6	-	-
744.5	PTERIGIUM	1	0,2	37	0,3
748.3	LARINGOMALACIA	1	0,2	-	-
TOTAL		29	6,3	1.677	16,6
379.5	NISTAGMUS	25	5,4	-	-
378.0	ESTRABISMOS	18	3,8	-	-
367.1	MIPIA MAGNA	10	2,1	-	-
743.3	CATARATA CONGENITA	7	1,5	31	0,3
360.0	ENDOFTALMIA	1	0,2	-	-
743.6	ANOMALIA CONGENITA PÁRPADOS	1	0,2	4	0,04
743.1	MICROFTALMIA	1	0,2	85	0,8
TOTAL		63	13,6	120	1,2
TOTAL		462	99,8	5.973	59,0

(1) Porcentajes en malformados Síndrome de Down

(2) Porcentajes en malformados en población española.

#### 4.3.3.2. MALFORMACIONES EN OTRAS SERIES DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

La elevada frecuencia de malformaciones congénitas asociadas al Síndrome de Down es un hecho constante en todas las series publicadas (Warkany, 1966; Sever, 1970; Smith Berg, 1976; Rehder, 1981; Shapiro, 1983). Las más comunes son las malformaciones cardíacas y en segundo lugar las digestivas. Más adelante, serán comentadas cada una de ellas independientemente. De forma global la presente serie coincide con estas publicaciones, pero las muestras entre sí son muy heterogéneas (unas están basadas en estudios necrópsicos, otras en población institucionalizada, etc.)

#### 4.3.3.3. MALFORMACIONES CARDÍACAS.

En 1894, Garrod señaló que las cardiopatías congénitas era la patología malformativa que más frecuentemente iba asociada al Síndrome de Down. En la presente serie representan el 22% (305/1377) de todos los individuos cariotipados.

##### 4.3.3.3.1. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN SÍNDROME DE DOWN / CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN MALFORMADOS EN POBLACIÓN GENERAL.

La incidencia de este tipo de malformaciones es mucho más elevada en nuestro grupo 305/462 malformados (66%) que entre los malformados de la población general 3% (E.C.E.M.C. 1986)

Como ya se mencionó, el registro de las malformaciones en la serie del E.C.E.M.C. se realiza en las primeras 72 horas de vida del neonato (Boletín del E.C.E.M.C., núm. 1, 1979), lo que puede significar que algunas malformaciones y/o anomalías hayan pasado desapercibidas, por ejemplo el ductus arterioso persistente, estructura que puede permanecer permeable durante este período y cerrar posteriormente. Por otra parte, la presente serie es muy heterogénea en

cuanto a la edad (desde recién nacidos a adultos), además, en la valoración clínica de estos niños se hace especial hincapié en buscar una malformación asociada por lo que la captura de éstas puede ser mayor.

A pesar de las circunstancias arriba mencionadas, las diferencias entre ambos grupos de población sigue siendo muy significativa.

En cuanto al tipo de malformación cardíaca difieren las de origen septal (C.A.V.C. y C.I.V.); para las de origen conal (tetralogía de Fallot) y para las aórticas (persistencia del conducto arterioso). Ver tabla 4.IX.

#### 4.3.3.3.2. CARDIOPATIAS CONGENITAS ENTRE SERIES DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

Es un hecho reconocido la elevada frecuencia de defectos cardiovasculares en el Síndrome de Down, pero la incidencia real de los mismos no está bien establecida y en los trabajos publicados el rango oscila desde un 7% a un 70%. (Berg, 1960; Rowe, 1961; Warkani, 1966; Cullum, 1969; Egli, 1973; Park, 1977; Pernot, 1980; Rehder, 1981; Zuazua, 1982; Sánchez-Cascos, 1985). Esto se debe a diferentes factores que son aplicables a todo tipo de malformación mayor o menor:

a) Edad del probandus al estudio.— Existe una fuerte relación entre la presencia de malformaciones y mortalidad temprana en estos niños, como ha quedado de manifiesto en nuestra serie, ( $p < 0,00$ ). Por este motivo, la incidencia estará condicionada por la edad de los pacientes al momento de la anamnesis, y ésta decrecerá al aumentar la edad. Si la malformación es severa no se encontrará en pacientes institucionalizados.

b) Fuente de recolección de datos.— Es importante considerar la procedencia de la muestra estudiada:

1.b) Estudios necrópsicos.— Se encontrarán gran número de malforma

ciones severas que incluso han motivado el exitus del probandus, pero que no son representativas del total de la población Síndrome de Down.

2.b) Servicio hospitalario.- No es lo mismo que el paciente haya sido derivado de un Servicio de Pediatría, Ginecología, Medicina Interna o Cardiología.

3.b) Pacientes institucionalizados.- Se habrá perdido un tipo de patología por muertes tempranas y aparecerán otras en mayor frecuencia, entre otras las propiciadas por la vida en comunidad (hepatitis, infecciones respiratorias, etc.).

c) Calidad del criterio diagnóstico.- Los estudios prenatales en fetos diagnosticados Síndrome de Down (Rehder, 1981), o mediante ecocardiografía fetal antes de las 18 semanas de gestación (Allan, 1986) arrojan una frecuencia más elevada de cardiopatía que estudios postnatales.

#### 4.3.3.3. TIPOS DE CARDIOPATIA EN SÍNDROME DE DOWN / POBLACIONES DE MALFORMADOS

La diversidad de defectos cardiovasculares en el Síndrome de Down es muy amplia. Sin embargo, ciertos tipos de cardiopatía se presentan con mayor frecuencia como son C.A.V.C., C.I.V., Fallot y persistencia del conducto arterioso, cuando lo comparamos con poblaciones de cardiopatas congénitos cromosómicamente normales (Tablas 4.IX y 4.X).

Nuestra serie, comparada con la serie de recién nacidos vivos malformados (E.C.E.M.C. 1986), presenta las frecuencias relativas expuestas en las Tablas 4.IX y 4.X.

TABLA 4.IX. TIPOS DE CARDIOPATIAS.

POBLACION	C.A.V.C.		C.I.V.		FALLOT		D.A.P.	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
E.C.E.M.C.	6	0,06	36	0,3	10	0,09	17	0,1
10.087 malform.								
PRESENTE SERIE N.Cardiopatas 462 malform.	74	16,0	72	15,6	13	2,8	9	1,9
PRESENTE SERIE N.Cardiopatas 1.377 total indi- viduos cariotipados	74	5,3	72	5,2	13	0,9	9	0,6

Es llamativa la diferencia significativa  $p < 0,0$  que existe entre ambas poblaciones, tanto si nos referimos al total de pacientes Síndrome de Down, como si sólo tenemos en cuenta el total de los malformados con la población de recién nacidos vivos.

Las frecuencias de ciertos tipos de cardiopatía congénita encontradas en nuestra serie, son también más elevadas que las que aparecen en otras poblaciones de individuos cardiopatas adultos; lo mismo que ocurría con los recién nacidos vivos malformados anteriormente comentados. Esto queda de manifiesto en los resultados de la Tabla 4.X.

Parece demostrado, que esta preponderancia de malformaciones cardíacas congénitas se hace absoluta en los fetos afectados de trisomía 21 (Rehder, 1981)

TABLA 4.X. FRECUENCIAS RELATIVAS DE ALGUNOS TIPOS DE C.C. EN DISTINTOS GRUPOS DE POBLACION.

CARDIOPATIA		(1) ECEMC R.N.V.	(2) POBLACION C.C.	(3) SERIES DOWN	(4) NUESTRA SERIE
TRIBU	ANOMALIA	CASOS	%	CASOS	%
SEPTAL	C.A.V.C.	6	4,3	93	6,0
	C.I.V.	36	26,2	220	14,3
	C.I.A.	25	18,2	260	17,0
CONAL	E.P.	6	4,3	147	9,5
	FALLOT	10	7,3	251	16,3
	T.G.V.	22	16,0	95	6,2
AORTICA	E.A.	5	3,6	128	8,3
	C.A.	10	7,3	147	9,5
	D.A.P.	17	12,4	195	12,6
TOTAL		137	99,6	1.536**	99,7
				236	99,6
				177	100,0

(1) R.N.V. síndromes cromosómicos excluidos 137/303 malformaciones cardíacas. ECEMC 1986.

(2) Población adultos cardiopatías congénitas 1.536/1.613 pacientes. Sánchez-Cascos 1986.

(3) Pacientes Síndrome de Down 236/303. Markany 1956.

(4) Población 177 100% 100% 100%

#### CONCLUSIONES SOBRE MALFORMACIONES CARDIACAS.

De todo lo expuesto anteriormente podemos concluir:

- 1.) La incidencia de malformaciones cardíacas es alta en el Síndrome de Down, pero es diferente según la edad de la población estudiada.
- 2.) La cardiopatía es en muchos casos causa de mortalidad a edades tempranas en estos niños.
- 3.) Los defectos que con mayor frecuencia se presentan en el Síndrome de Down, relacionados con otros grupos de malformados cardíacos no afectados de alteraciones cromosómicas, son: C.A.V.C.//C.I.V.//D.A.P. y Fallot.

#### 4.3.3.4. MALFORMACIONES DIGESTIVAS.

Estas ocupan el segundo lugar en frecuencia dentro de nuestra casuística, 6,7% de las 462 malformaciones.

##### 4.3.3.4.1. POBLACION SINDROME DE DOWN VERSUS MALFORMADOS EN POBLACION GENERAL.

En los 10.087 casos de malformación, (E.C.E.M.C. 1986), hemos seleccionado las malformaciones digestivas presentes en nuestra población y comparado las frecuencias. En la tabla 4.VIII se exponen los porcentajes correspondiente en cada grupo.

Nuestra muestra de malformados tiene una mayor incidencia en:

- Fístula tráqueo-esofágica.
- Atresia del intestino delgado.
- Atresia anal.
- Enfermedad de Hirschprung.
- Páncreas anular.

La estenosis hipertrófica de píloro, o la atresia del conducto biliar no son comparables puesto que la sintomatología suele aparecer en etapas posteriores a las 72 horas de vida del recién nacido. La fisura palatina o la fisura palatina con labio leporino es similar en ambas series.

Nuestras incidencias también son más altas comparadas con otra serie publicada de 13.037 recién nacidos vivos (Farhud, 1986).

#### 4.3.3.4.2. POBLACION SINDROME DE DOWN / OTRAS SERIES SINDROME DE DOWN.

Ya ha sido mencionado por otros autores la existencia de este tipo de malformaciones asociadas al Síndrome de Down en mayor medida de lo que cabría esperar (Warkany, 1966; Smith y Berg, 1976; Rehder, 1981).

En nuestra casuística la enfermedad de Hirschprung aparece asociada al Síndrome en un 0,3% del total de afectos. Passarge (1967), encuentra una incidencia del 0,02% en individuos cromosómicamente normales. Para Gravier y Sieber (1966), esta patología aparece en el 3,4% de sus pacientes con Síndrome de Down.

La experiencia de Rehder (1981), basada principalmente en fetos con trisomía 21 encuentra con más frecuencia anomalías menores (lobulación atípica del pulmón, mega-uréter, etc.) que un páncreas anular o un divertículo de Meckel.

#### 4.3.3.5. OTRAS ANOMALIAS.

En la Tabla 4.VIII quedan reseñadas otras malformaciones, en ocasiones menores, comparadas con la población española de malformados. Dentro de ellas destacan las genito-urinarias (criptorquidia, hipospadias, etc.), las anomalías oculares, polidactilia y sindactilia.

Las cataratas congénitas suelen aparecer más frecuentemente en estos niños (Warkany, 1966), que en la población general. En nuestra serie es 5 veces



más frecuente, y en general también lo son el resto de las anomalías oculares.

#### 4.3.3.6. ASOCIACIONES MALFORMATIVAS.

Ya hemos comentado que en 36 pacientes se registró más de una malformación y/o anomalía asociada.

Este grupo de individuos merece un estudio independiente con el fin de comprobar si existe o no algún tipo de asociación, considerando como malformación principal la que aparece con más frecuencia, es decir, los defectos cardiovascularmente escindidos según las tribus "septal", "conal" y "aórtica".

Copel (1986), realiza una revisión de la literatura para establecer la posible relación entre malformaciones congénitas cardíacas y otras malformaciones sistémicas asociadas.

Es relativamente infrecuente encontrar anomalías del sistema nervioso central y malformación cardíaca congénita.

Defectos en mediastino (tráquea, esófago) se presentan asociados con mayor frecuencia, fundamentalmente con malformaciones septales.

Lo mismo ocurre con el sistema gastrointestinal. La atresia duodenal y el páncreas anular son anomalías imbricadas con cardiopatía congénita, sobre todo tetralogía de Fallot y defectos en el tabique ventricular.

En la trisomía 21 (Touloukian, 1978) encuentra atresia duodenal asociada con malformaciones cardíacas en el 30% de los casos.

De todo lo anteriormente expuesto podemos concluir que en los pacientes Síndrome de Down de nuestra serie no existe evidencia de asociaciones malformativas, sino que los pacientes en los que se ha detectado más de una malformación tienen un comportamiento similar a lo que ocurre en otra serie de malformados sin anomalías cromosómicas.

TABLA 4.XI. ASOCIACIONES MALFORMATIVAS.

MALFORMACION CARDIACA.	OTRA MALFORMACION	CASOS	%
MALFORMACIONES CARDIACAS S/E (10)	ATRESIA ANAL Y MALFOR. RENAL	1	2,7
	FISTULA TRAQUEO-ESOFAGICA	1	2,7
	HEPATOMEGALIA CONG.	1	2,7
	ENF. DE HIRSCHPRUNG	1	2,7
	PECTUS CARINATUM	1	2,7
	POLIDACTILIA	1	2,7
	NISTAGMUS	2	5,5
	ESTRABISMO CONVERGENTE	1	2,7
C.A.V.C. (9)	PANCREAS ANULAR	2	5,5
	ATRESIA DUOD. Y ESOF.	1	2,7
	P.C.A.	3	8,3
	ESTENOSIS PULMONAR	2	5,5
	C.I.V.	1	2,7
C.I.V. (13)	PANCREAS ANULAR	1	2,7
	ATRESIA ESOFAGO	1	2,7
	ENF. DE HIRSHPRUNG	1	2,7
	HEPATOMEGALIA CONGENITA	1	2,7
	AGENESIA 5/DEDO MANO	1	2,7
	C.I.A.	1	2,7
	C.I.A.+AFECTACION VALVULAR	1	2,7
	C.A.V.C.	1	2,7
	P.C.A.	2	5,5
	CATARATA CONGENITA	1	2,7
	NISTAGMUS	1	2,7
	MIOPIA MAGNA	1	2,7
TRETALOGIA FALLOT (1)	ESTENOSIS PULMONAR	1	2,7
OSTIUM SECUNDUM (1)	ESTRABISMO	1	2,7
MIOPIA MAGNA (1)	CATARATA CONGENITA	1	2,7
	ESTRABISMO	1	2,7
TOTAL		36	

#### 4.3.4. ENFERMEDADES GENÉTICAS.

Los 12 casos de enfermedades monogénicas detectadas en nuestra serie representan una frecuencia global del 0,86% en el total de casos registrados en esta variable.

Esta incidencia es muy similar a la encontrada en población general (Galjaard, 1980; Matsunaga, 1982; Stanbury, 1983).

Las conclusiones obtenidas de la presencia de enfermedades monogénicas que acompañan al Síndrome de Down son las siguientes:

- 1.) No hay una mayor frecuencia global de enfermedad monogénica en nuestra población que la encontrada en población general (1,17% frente al 0,86%), por lo que podemos suponer una asociación fortuita con el Síndrome.
- 2.) Lo mismo ocurre si analizamos cada una de ellas de forma individual. No existe una enfermedad genética determinada que acompañe al Síndrome de Down.

#### 4.3.5. ENFERMEDADES ADQUIRIDAS.

El análisis de este tipo de patología se encuentra dificultado por no disponer de una población control adecuada con la que comparar nuestros resultados. No obstante, éstos no dejan de ser orientativos para conocer la morbilidad en este tipo de pacientes y, en un futuro, poder confeccionar tablas de vida. La mayor frecuencia de alteraciones se encuentran agrupadas en:

Trastornos endocrino-metabólicos (Diabetes, patología tiroidea, mal-absorción).

Sistema nervioso (Epilepsia, enfermedad de Alzheimer).

Hemopatías (Leucemia, anemia hemolítica, trombocitopenia).

Patología infecciosa.

#### 4.3.5.1. HEMOPATIAS.

Es conocida la mayor tendencia de estos niños a padecer procesos neoplásicos, sobre todo la leucemia, cuya frecuencia es 20 veces mayor que en la población general (Smith y Berg, 1976; Burgio, 1981; Benítez, 1987). En la presente serie sólo hemos recogido un caso cuyo paciente falleció antes del mes de vida.

Los otros trastornos hematológicos, tienen una frecuencia muy baja en nuestra muestra y no se puede extraer ninguna conclusión al respecto.

#### 4.3.5.2. TRASTORNOS ENDOCRINO-METABOLICOS.

La diabetes aparece con una frecuencia del 0,4%.

Las alteraciones tiroideas suponían el 0,2%.

#### 4.3.5.3. PATOLOGIA SISTEMA NERVIOSO.

La epilepsia se presenta con una frecuencia del 0,2%, y la psicosis en un 0,07%. Aparece un caso de enfermedad de Alzheimer (0,07%).

El envejecimiento prematuro de estos pacientes ya fue observado por Fraser y Mitchell en 1876. Este envejecimiento ha sido descrito repetidamente y correlacionado con la enfermedad de Alzheimer (Tolksdorf, 1981; Heyman, 1983 para revisión bibliográfica). Esta circunstancia se ha puesto de manifiesto de forma más patente, desde el momento que la vida media de estos pacientes ha aumentado. El momento de aparición es hacia la tercera década de la vida. La incidencia en nuestra serie es muy baja y es lógico que así sea porque la edad de nuestros pacientes en el momento de la historia era menor de 10 años en el 89% de las ocasiones y pocos casos han sido estudiados por encima de los 30 años.

#### 4.4. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS.

##### 4.4.1. CONSANGUINIDAD.

##### 4.4.2. ANALISIS DEL MES DE CONCEPCION Y MES DEL NACIMIENTO EN NUESTRA SERIE.

###### 4.4.2.1. MES DE CONCEPCION. COMPARACION ENTRE LAS TRES MUESTRAS.

###### 4.4.2.2. MES DE NACIMIENTO. COMPARACION ENTRE LAS TRES MUESTRAS.

###### 4.4.2.3. MES DE NACIMIENTO. COMPARACION CON LA POBLACION GENERAL.

##### 4.4.3. FACTOR EDAD.

###### 4.4.3.1. EDAD MATERNA.

###### 4.4.3.2. EDAD PATERNA COMO FACTOR ETIOLOGICO INDEPENDIENTE.

##### 4.4.4. EDAD MATERNA A LA MENARQUIA.

##### 4.4.5. ANTICONCEPTIVOS.

##### 4.4.6. HISTORIA OBSTETRICA.

###### 4.4.6.1. TASA DE ABORTOS ESPONTANEOS.

###### 4.4.6.2. ABORTOS ESPONTANEOS EN POBLACIONES SINDROME DE DOWN.

###### 4.4.6.3. ANALISIS ENTRE LOS SUBGRUPOS DE LA PRESENTE SERIE.

###### 4.4.6.4. ORDEN DE NACIMIENTO.

##### 4.4.7. INTERVALO INTERGENESICO.

#### 4.4.1. CONSANGUINIDAD.

Es conocido que la consanguinidad aumenta en la descendencia el número de genes recesivos en homocigosis. Si existiera un control genético de la meiosis o de las divisiones cigóticas, la consanguinidad podría predisponer a tener hijos con aneuploidía.

La existencia de un control genético de la meiosis parte de las observaciones realizadas en *drosophila* (Sturtevant, 1929; Lewis y Gencarella, 1952). En una revisión de Baker (1976), se analizan los mutantes que conducen a una disyunción meiótica defectuosa. Mutantes en los que existe una clara predisposición genética a la no-disyunción (Sandler, 1981). También en ratones (Martín, 1976; Fabricant y Schneider, 1978) podría existir una determinación genética de la aneuploidía.

Estas experiencias trasladadas a humanos podrían explicar la recurrencia de aneuploidía y la predisposición genética a la no-disyunción. Según Hecht (1977), se deberían distinguir dos tipos de efectos diferentes: Homoaneuploidía y heteroaneuploidía. En *drosophila* se han detectado ambos tipos de mutantes.

El riesgo de recurrencia para el Síndrome de Down es debilmente sugestivo de una predisposición genética a la homoaneuploidía, ya que no se puede descartar la presencia de mosaicismo oculto en los padres. Hook y Porter (1977) no parecen encontrar evidencias de predisposición genética a la no-disyunción.

Más convincente puede resultar la posible existencia de genes recesivos que se pondrían de manifiesto al existir consanguinidad entre los padres o abuelos (maternos o paternos).

Estudios realizados (Penrose, 1961; Penrose y Smith, 1966; Forssman y Akesson, 1967; Penrose, 1967; Matsunaga, 1967; Berg, 1967), no encuentran aumento de consanguinidad en el Síndrome de Down. Aunque Penrose detecta una mayor consanguinidad entre abuelos maternos comparados con los paternos, no exis-

tiendo una marcada tasa en ninguno de ellos.

El análisis de la variable consanguinidad en la presente muestra, se ha limitado a conocer la existencia o no de ésta entre los padres de los probandi. No se ha considerado si había consanguinidad entre los abuelos maternos o paternos, porque no constaba de forma homogénea en las historias.

Como no conocemos el porcentaje de consanguinidad en la población general española, se han comparado entre sí los diferentes subgrupos, utilizando como control el subgrupo A2. Los resultados del tets muestran que no existen diferencias significativas entre ninguna de las tres muestras.

El número de parejas consanguíneas en esta serie es bajo y los resultados parecen indicar que, la existencia o no de consanguinidad entre los padres, por sí misma, no actúa como factor favorecedor en la aparición del Síndrome de Down.

#### 4.4.2. ANALISIS DEL MES DE CONCEPCION Y MES DEL NACIMIENTO EN NUESTRA SERIE.

Detectar variantes estacionales que puedan guardar relación con la etiología del Síndrome de Down, pueden tener lugar a dos niveles:

a). En el mes de la concepción. Calculado a partir de la F.U.R. (fecha de la última regla).

b). En el mes de nacimiento.

Para el mes de la concepción no disponemos de la población control, pero sí para el mes de nacimiento, que utilizamos la población general española.

La relaciones de a y b con otras variables, ver tabla 3.XLII de resultados, no mostró diferencias significativas con el sexo, año de nacimiento de los probandi, edad materna al nacimiento, ni malformación.

Se han observado diferencias significativas entre el mes de nacimiento esperado, teniendo en cuenta el mes de la concepción, y el mes de nacimiento

observado, circunstancia que era previsible de esperar por el alto porcentaje de prematuridad existente en estos niños.

En el análisis de la presente serie cabe destacar:

#### 4.4.2.1. MES DE CONCEPCION. COMPARACION ENTRE LAS TRES MUESTRAS.

La distribución de las "concepciones" durante los diferentes meses o estaciones del año es similar en las tres muestras. Sin embargo, aparecen picos de mayor incidencia en determinados meses, que no coinciden en las tres muestras.

El subgrupo A1 tiene picos en Abril, Agosto y Septiembre; el subgrupo A2 los presenta en Febrero, Marzo, Julio y Agosto y el grupo B en Marzo, Abril, Julio, Agosto y Septiembre.

#### 4.4.2.2. MES DE NACIMIENTO. COMPARACION ENTRE LAS TRES MUESTRAS.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre las muestras con respecto al "mes de nacimiento", así como igualmente no las hubo cuando consideramos la estación del año. Aunque las diferencias no son significativas, en esta serie se observan picos de aumento del número de nacimientos del Síndrome de Down en diferentes meses para cada subgrupo.

#### 4.4.2.3. MES DE NACIMIENTO. COMPARACION CON POBLACION GENERAL ESPAÑOLA.

No se encontraron diferencias significativas entre el mes de nacimiento de la población general y el subgrupo A1. Al igual que en el caso anterior, existen un mayor número de nacimientos del Síndrome de Down en Enero, Febrero, Marzo, Junio y Julio.

Esto supone, que la muestra del Síndrome de Down presenta una mayor frecuencia que la población control en invierno y verano y menor frecuencia en otoño y primavera (referido al mes de nacimiento, no al mes de concepción),



pero sin llegar a constituir significación estadística.

Nuestras investigaciones se han realizado en cuanto al mes de nacimiento o estación del año se refiere. Hook (1981) agrupa estudios de la literatura y, lo más característico de ellos, es la disparidad de los resultados obtenidos. En la mayoría de éstos no observan variaciones estacionales significativas. Videbech (1984) tampoco las observa cuando considera el dato por meses, pero en cambio, cuando analiza las concepciones por trimestres detecta un aumento de las mismas durante el primer trimestre del año. Otro autor, Baird (1988) tampoco encuentra diferencias ni mensuales, ni agrupadas por estaciones.

En recientes publicaciones (Jongbloet, 1982, 1983, 1985), encuentra que la no-disyunción por meiosis I materna es mucho más frecuente durante las épocas de transición de aumento o disminución de la tasa de ovulación y menos frecuente cuando ésta está establecida, como un reflejo de la biología ancestral, estaciones ovuladoras, primavera y otoño, y no ovuladoras, invierno y verano.

#### 4.4.3. FACTOR EDAD.

##### 4.4.3.1. EDAD MATERNA.

En el presente estudio, las edades medias maternas al nacimiento, al ser comparadas con la población general, estaban elevadas en el subgrupo A1, es decir, el que está constituido por el Síndrome de Down por trisomía primaria, mientras que no lo estaban en el subgrupo A2 corregido (sólo son trisomías por translocación), ni en el grupo B.

Estos resultados son acordes con la circunstancia ampliamente constatada de que, la edad materna elevada parece ser un factor etiológico importante en la aparición del Síndrome de Down por trisomía primaria. Fraser y Mitchell en 1876 fueron los primeros en llamar la atención sobre ello. Posteriormente (Penrose, 1933), analiza que el incremento de nacimientos con Síndrome de Down

está relacionado con la edad de la madre. Este hecho, se da en todos los países y en todas las razas (Hook, 1982). De una incidencia de 1/2300 nacimientos a los 20 años se pasa a 1/54 nacimientos alrededor de los 45 años de edad materna, (Hook, 1981). A edades maternas muy jóvenes también parece existir un mayor riesgo de aneuploidía (Erickson, 1978).

Este efecto -edad materna- también se ha detectado en abortos espontáneos portadores de trisomía (Hassold, 1984), no circunscribiéndose al cromosoma 21, sino también a otros cromosomas, sobre todo a los pequeños (acrocéntricos y no acrocéntricos).

La edad media de las madres de los pacientes del subgrupo A1 difiere significativamente con la de la población general, con el subgrupo A2 corregido y con el grupo B, como hemos comentado anteriormente. Sin embargo, no presentan diferencias con la edad media materna de la muestra de pacientes con Síndrome de Down del E.C.E.M.C., correspondiente a una población española seleccionada a partir de recién nacidos vivos consecutivos (Salvador, 1982). Lógicamente, esta última población también difiere de la población general y de los otros dos subgrupos (A2 y B) de la presente memoria.

La distribución de frecuencias del grupo A, según las diferentes edades maternas al nacimiento, es una curva bimodal desplazada hacia la derecha, similar a la descrita por Penrose y Smith (1966). Su trazado estará más o menos suavizado según el número de casos que la compongan. Este modelo de curva es también similar al que muestra la distribución de los casos del E.C.E.M.C. (Martínez Frías, 1985). De los dos picos que tiene la curva, uno se sitúa entre los 25 años y el otro entre los 40. El primero de ellos coincide con el mayor número de nacimientos de la población general (24-26 años). Este trazado, se correspondería con series en las que están incluidas todo tipo de trisomías (primarias, por translocación, etc.), bien porque estén basadas en diagnósticos clínicos (series fenotípicas), o porque, existiendo diagnóstico citogenético,

no se hayan separado las trisomías primarias de las demás. Si se excluyen las trisomías por translocación, la curva sigue teniendo dos jorobas, pero la izquierda se vuelve mucho más suavizada.

El subgrupo A2 corregido, presenta una distribución no normal con un desplazamiento de la curva hacia la izquierda y un pico máximo de nacimientos similar al encontrado en la población general. Lo mismo ocurre con el grupo B que, a pesar de estar constituido fundamentalmente por trisomías primarias, se trata de una muestra altamente seleccionada, puesto que son parejas que han acudido a consulta de diagnóstico prenatal por tener un hijo afecto de Síndrome de Down.

No obstante, el hecho de que la edad materna elevada juega un papel importante en la aparición del Síndrome de Down es una circunstancia que queda de manifiesto en la presente serie, en los casos por trisomía primaria. Sin embargo, el efecto edad carece de importancia en las trisomías por translocación, tanto las que son heredadas como las que han ocurrido de "novo".

Aunque la edad media materna no varía de forma llamativa al excluir el subgrupo A2 corregido (siempre representan un menor número de casos), el trazado de la curva de frecuencias por intervalos de un año de edad materna varía notablemente, y consideramos necesario separar ambas poblaciones en un estudio epidemiológico.

Por último, consideramos necesario comentar que, a pesar de que la edad materna avanzada juega un papel importante en la etiología de la trisomía 21 primaria, también es cierto que el 47,1% de los nacimientos de pacientes afectados de Síndrome de Down de nuestra muestra nacieron cuando la edad de la madre era menor o igual a 34 años, y el 23,2% tenía una edad comprendida entre los 35 y 39 años. Estos datos son importantes a la hora de considerar la prevalencia del Síndrome, puesto que, en algunos países, el diagnóstico prenatal, utilizado como método preventivo, se realiza en madres mayores de 40 años.

#### 4.4.3.2. EDAD PATERNA COMO FACTOR ETIOLOGICO INDEPENDIENTE.

Como ocurría con la edad materna, las edades medias paternas en nuestro subgrupo A1 son más elevadas que las encontradas en población general. También se ha comprobado la correlación que existe entre las edades maternas y paternas al nacimiento de los probandi, que no es más que el fiel reflejo del comportamiento social de la pareja humana. Esto último, dificulta valorar el papel de la edad paterna como un factor etiológico independiente en la producción de trisomía 21.

Algunos autores (Stene, 1977; Matsunaga, 1978; Stene, 1981), consideran que la edad paterna es un factor que, por sí mismo influye en la aparición del Síndrome de Down por trisomía primaria, sobre todo, a partir de edades por encima de los 55 años. Sin embargo, otros autores (Erickson, 1978; Hook, 1982) no parecen detectar el efecto encontrado por Stene.

Las dificultades encontradas a la hora de analizar este factor en nuestro subgrupo A1 han sido varias: En primer lugar, no disponíamos de una población control adecuada. En segundo lugar, se trata de un estudio retrospectivo y la casuística está dispersa a lo largo de un periodo de años. Por todo esto, no podemos separar en dos variables, tan estrechamente correlacionadas, como son las edades parentales, el efecto de la edad materna de un posible efecto de la edad paterna sobre la etiología del Síndrome de Down, incluso utilizando tests estadísticos tan precisos como el Mantel-Haenszel o el Fisher.

Por tanto, el análisis de esta variable en el presente estudio no nos permite concluir si la edad paterna al nacimiento de los probandi es, por sí misma, un factor etiológico.

#### 4.4.4. EDAD MATERNA A LA MENARQUIA.

No se han encontrado diferencias significativas ( $p=0,6498$ ) al comparar los tres subgrupos de población (A1, A2, B), ni entre las trisomías primarias, ni trisomías primarias y trisomías por translocación. Esto significa que no guarda relación la edad a la que la madre tiene la primera menstruación y el cariotipo presente en los probandi.

Si existen diferencias significativas con la población control utilizada, pero a nuestro criterio esto carece de valor epidemiológico y no presupone que las diferentes edades medias a la menarquia guarden relación con la aparición del Síndrome de Down.

Este criterio se basa, en primer lugar, en que cada uno de los grupos incluye mujeres nacidas en épocas muy diferentes, que son distintas desde un punto de vista socio-económico y es conocida la importancia de estos factores (Sandler, 1984) en la disminución de la edad a la menarquia, se calcula alrededor de unos cuatro meses por década. Esta población control pertenece a mujeres nacidas en un período más reciente que las madres de nuestros probandi. En segundo lugar, la diferencia radica en que en nuestra serie la edad media a la menarquia está más elevada que en la población control. Como las madres de nuestros probandi pertenecen a años anteriores su menarquia deberá estar más retrasada que la serie control, en acuerdo con la tendencia natural de la población que es a que disminuya dicha edad.

Sin embargo, si tendría significado epidemiológico la situación inversa, claramente en contra de la tendencia habitual, que la edad materna a la menarquia fuese más precoz entre las madres con hijos Síndrome de Down que en la control, traduciéndose esta precocidad en un envejecimiento prematuro de los óvulos.

Para conocer si la menarquia guarda relación con otros factores se ha

analizado el subgrupo A1. No se han encontrado diferencias significativas entre esta variable y el peso al nacimiento, sexo de los probandi y si el embarazo cursó o no con amenaza de aborto. Si existía significación  $p < 0,05$  entre edad a la menarquia y existencia de malformación en el probandus.

No se han encontrado diferencias significativas con otras variables que pueden estar relacionadas con la menarquia (número de embarazos, abortos espontáneos). Estos resultados coinciden con el estudio de Sandler 1984, realizado en un grupo de mujeres; este autor no encuentra relación con la fertilidad, ni con la existencia de mortinatos, con abortos espontáneos existe una tendencia a disminuir a medida que aumenta la edad a la menarquia, pero esta tendencia es tan débil que no permite excluir la existencia de otros factores que influyan en ello. Liestol(1980) sí encuentra una mayor tasa de abortos espontáneos entre las mujeres con menarquias más precoces.

Con la edad materna al nacimiento sí presenta diferencias significativas  $\chi^2 = 22,6854$   $p < 0,001$ , pero quizás esto se deba a la influencia del factor edad en la aparición de hijos con este Síndrome.

En un estudio realizado por Cohen y cols. (1977), no encuentran diferencias entre la historia menstrual de las madres con hijos Síndrome de Down y las madres de los controles. También se han hecho análisis de la menstruación de madres con hijos afectos encaminados a conocer posibles desbalances hormonales en estas mujeres (Sherman, 1976; Bond y Chandley, 1983).

#### 4.4.5. ANTICONCEPTIVOS.

Sólo se ha valorado la utilización de anticonceptivos hormonales y su posible relación en la aparición del Síndrome de Down. Otros métodos de anticonceptivos no figuraban en las historias.

Encontrar una población control con la que comparar nuestros resulta-

dos- adecuada a las características de tiempo, lugar, etc. de las parejas de nuestra casuística no ha sido posible, por este motivo, el análisis de esta variable se ha realizado dentro de nuestra misma serie.

No se han encontrado diferencias significativas entre los subgrupo A1/subgrupoA2/grupo B,  $p>0,1$ , lo que implica que no existe relación entre el tipo de trisomía y la ingesta de anticonceptivos en el período de un año anterior a la gestación del niño afecto.

Tampoco existen diferencias significativas con el sexo del probandus  $p>0,1$ ; maduridad  $p>0,1$ ; malformación asociada  $p>0,1$  y que el embarazo haya cursado con amenaza de aborto. Si existen diferencias entre edad materna al nacimiento y anticonceptivos  $p<0,05$ .

La mayoría de los trabajos publicados en la literatura (Alberman, 1976; Janerich, 1976; Bracken, 1983), coinciden en no encontrar asociación entre anticoncepción hormonal y anomalías cromosómicas. Para Lejeune, (1979) existiría relación con el consumo de anticonceptivos en el grupo de edad materna de 30-38 años, así como un menor número de varones entre las que tomaron la pildora frente al grupo control.

No parece ocurrir esto en la presente serie, en la que, en todas las variables analizadas, no existen diferencias entre el grupo de madres que tomaron anticonceptivos y las que no lo hicieron, a excepción de la edad materna al nacimiento. Pero esto último debe ser tomado con precaución, puesto que estamos frente a una patología muy correlacionada con la edad materna elevada. Si los anticonceptivos influyesen en la etiología del Síndrome de Down su efecto debiera manifestarse en un incremento a todas las edades maternas cuando se testan con una población control y la incidencia a edades maternas específicas debería cambiar ostensiblemente durante los años que éstos han sido el método anticonceptivo más utilizado (Kuroki, 1977). Además, es necesario conocer en qué ocasiones el anticonceptivo es una medida de planificación

familiar o su utilización es con fines terapéuticos, lo que supondría la existencia de una patología subyacente.

De todo ello, podemos concluir que los anticonceptivos hormonales no parecen influir en la etiología del Síndrome de Down.

Bracken (1983) realiza un estudio caso-control de anticonceptivos no hormonales, encontrando un ligero aumento, aunque sin llegar a la significación de la utilización del método del ritmo y anomalías cromosómicas (Síndrome de Down, otras trisomías y anomalías de los cromosomas sexuales).

#### 4.4.6. HISTORIA OBSTETRICA.

Un análisis de la historia reproductiva de parejas con un hijo afecto de trisomía 21 guarda interés desde un punto de vista etiológico y preventivo:

1.- Si bien es cierto que la aparición del Síndrome de Down por trisomía primaria en un elevado porcentaje de casos guarda relación con la edad materna avanzada, también lo es que se desconoce el por qué esto ocurre.

Según las hipótesis de Aymé y Lippman (1982), la trisomía se produciría en la misma proporción a todas las edades y el "efecto edad" se pondría de manifiesto por la pérdida de capacidad de rechazo de las gestantes añosas de un concepto aneuploide.

2.- Buscando otros factores de riesgo distintos de las edades, se han analizado la historia de abortos espontáneos ocurridos en estas familias (Alberman, 1981; Lippman, 1984). En estudios citogenéticos realizados en abortos espontáneos (Bond Chandley, 1983), se ha comprobado que no todas las gestaciones con fetos portadores de cromosomopatías llegan a término, eliminándose en un elevado porcentaje como abortos.

3.- En parejas en las que se ha estudiado dos o más de sus abortos



(Alberman, 1981; Hassold, 1980), se ha comprobado la tendencia existente de que si el primero era cromosómicamente anormal, el segundo también lo era, de la misma o diferente cromosomopatía. Esto significa que tener un hijo vivo afecto de trisomía 21 aumenta el riesgo en la pareja, sobre todo si la edad de la madre al nacimiento es inferior a los 30 años (Carter, 1961; Stene, 1970; Richards, 1977; Mikkelsen, 1979; Hook, 1982).

Todo lo anterior puede traducirse en un mayor número de pérdidas fetales en estas parejas.

Los abortos espontáneos recogidos aquí son los referidos por la madre en el momento de hacer la historia, es decir, sólo los que han sido clínicamente reconocibles.

#### 4.4.6.1. TASA DE ABORTOS ESPONTÁNEOS.

Las incidencias globales respectivas en nuestra serie fueron: en el subgrupo A1 de 11,7% y en el grupo B de 12,1%, ambos formados por trisomía primaria.

La incidencia de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocibles se estima en la literatura del orden de un 15%, según series publicadas en población general (Roht, 1963; Warburton, 1964; Alberman, 1975). En población general española disponemos de una muestra control en parejas con cariotipo normal (Ramos, 1988), que recoge una cifra del 12,26%. Ambos porcentajes son ligeramente superiores a los encontrados por nosotros, aunque no de forma significativa, esto quiere decir, que en embarazos clínicamente reconocibles, la tasa de abortos en madres con hijo vivo Síndrome de Down por trisomía primaria, no es más alta que la hallada en otras poblaciones. En el total de embarazos se incluye el correspondiente al probandus afecto.

## 4.4.6.2. ABORTOS ESPONTANEOS EN POBLACIONES SINDROME DE DOWN.

Esta incidencia global encontrada en nuestra serie comparada con la encontrada (13,6%) por Lippman y Aymé (1984), en 545 madres con hijos trisómicos 21, no difiere significativamente ni con el subgrupo A1, ni con el grupo B  $p>0,1$ .

En la Tabla 4.XII se han comparado estas tres muestras, atendiendo a la edad materna al nacimiento de los probandi. Nuestros resultados difieren significativamente con los de Lippman y Aymé, grado de significación  $p<10(-6)$ , al testar los tres a la vez como si testamos dos a dos. Según nuestro criterio esto no es importante, puesto que la frecuencia total es la misma y la explicación es la diferente selección de cada una de las muestras, el grupo de madres jóvenes <30 años en la serie de Lippman y Aymé, representen un 47%, en el subgrupo A1 el 27,5% y en el grupo B el 62,6%.

El subgrupo A1 es el más homogéneo, aumentando la tasa de abortos a medida que aumenta el número de gestaciones. Los otros dos tienen un porcentaje muy alto entre madres <30 años, pero ambas son poblaciones con un elevado número de madres jóvenes.

TABLA 4.XII ABORTOS ESPONTANEOS.

E.M.N.	LIPPMAN, 1984			SUBGRUPO A1			GRUPO B		
	Abortos	Emb.	%	Abortos	Emb.	%	Abortos	Emb.	%
<29	73	473	5,1	67	819	1,3	32	278	6,9
30-39	85	580	6,0	246	2.103	5,0	14	130	3,0
>39	36	362	2,5	276	2.130	5,4	10	51	2,2
	194	1.415	13,6	589	5.052	11,7	56	460	12,1
TASA GLOBAL DE ABORTOS		13,6%			11,7%			12,1%	

#### 4.4.6.3. ANALISIS ENTRE SUBGRUPOS DE LA PRESENTE SERIE.

Para el total de gestaciones las diferencias entre las tres muestras son significativas  $p < 10^{-6}$ . Esto es lógico de esperar, puesto que tienen características diferentes entre sí como ya se ha mencionado al comienzo de la discusión.

Sin embargo, no hay diferencias significativas  $p > 0,1$ , si tenemos en cuenta el modo de finalizar estos embarazos (nacidos vivos, abortos espontáneos y mortinatos). Esto implica que no existe un riesgo incrementado de aborto espontáneo, ni de mortinatos, entre los padres portadores de translocación robertsoniana y los padres con hijos afectados por trisomía primaria. Estos resultados son coincidentes con los hallados por Ramos (1988), en el análisis familiar de padres portadores de translocación robertsonianas.

En relación a la tasa global de abortos espontáneos encontrados en las tres muestras, no existen diferencias significativas, esto quiere decir, que el total de abortos es el mismo aunque la selección de las muestras sea diferente.

Al testar los abortos espontáneos ocurridos según la edad materna a la historia  $< 39$ ,  $> 40$  en las tres muestras, el subgrupo A1 difiere con el A2  $p < 0,00027$  y con el grupo B  $p < 10^{-6}$ , pero el subgrupo A2 y el grupo B no presentan diferencias significativas  $p > 0,1$ , este hecho redunda en lo comentado anteriormente en el apartado 4.4.6.2., las muestras son diferentes entre sí, sobre todo en relación con la variable edad materna.

Las parejas de alto riesgo (2 ó más abortos) tienen un porcentaje similar en las tres muestras.

Los mortinatos tienen una frecuencia mayor 1,8; 1,6; 1,4 que la encontrada en población general española 0,6% (2.946/503.824) E.C.E.M.C. 1986.

Los malformados representan en una frecuencia menor (1,3%) para ambos sexos que en la población general española (2%) (10.087/503.824) E.C.E.M.C.

1986. Se ha excluido en nuestra serie, los embarazos del Síndrome de Down y las cromosomopatías presentes en la fratria (31 hermanos). Ver Tabla 3.LXVI de resultados.

Enfermedades de origen genético se encuentran representadas en un 0,3%, incidencia mucho mas baja que la encontrada en población general (Galjaard, 1980). Ver tabla 3.LXVI de resultados.

Las enfermedades adquiridas tienen en general una frecuencia baja, destacando quizás ligeramente las hemopatías (leucemia, trombocitopenia y trastornos hematológicos S/E).

Del estudio de la historia reproductiva en parejas con hijo vivo Síndrome de Down, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1.- La incidencia global de abortos espontáneos clínicamente reconocibles en familias con hijo vivo Síndrome de Down, no es mayor que el que se produce en población general.

2.- Nuestra tasa de abortos, no superior a la población general, es la misma que la encontrada en otra serie de la literatura.

3.- Las discrepancias entre las series, al tener en cuenta la edad materna, son debidas a la diferente selección de la muestra.

Si la hipótesis de Aymé (1982), para explicar el "efecto edad" como una pérdida de capacidad de rechazar un embarazo trisómico en las gestantes añosas fuese cierta, el porcentaje de abortos debería declinar a medida que aumenta la edad de la madre. Contrarios a esta hipótesis son los resultados de Hook, (1983) y la experiencia de diagnóstico prenatal de nuestro laboratorio: muchas pacientes añosas abortan antes de que se les pueda realizar el estudio.

4.- Esta baja incidencia de abortos espontáneos no contradice los resultados de estudios citogenéticos en restos abortivos (Alberman, (1981);

Bond-Chandley, (1983). En nuestra serie el tiempo de gestación ha sido lo suficientemente prolongado como para que la madre sea consciente de su embarazo. Los abortos precoces, que son los que con mayor frecuencia son portadores de anomalías cromosómicas (Hassold, 1984; Bond-Chandley, 1983), han podido pasar desapercibidos.

Aunque las tres muestras difieren en el total de gestaciones, no lo hacen en el riesgo de abortos espontáneos y de mortinatos, lo que implica que el comportamiento familiar es el mismo para los Síndrome de Down por trisomía primaria, que para las trisomías por translocación. La composición de la descendencia es similar.

Las diferencias encontradas según la edad materna, son debidas a la diferente composición de las muestras.

Los mortinatos son tres veces más frecuentes que en la población general española recogida por el E.C.E.M.C. (1986).

Los malformados y las enfermedades de origen genético no se presentan en una frecuencia mayor de lo que cabría esperar.

#### 4.4.6.4. ORDEN DE NACIMIENTO.

La incidencia del Síndrome de Down, edades parentales -sobre todo edad materna elevada- y orden de nacimiento, son variables muy relacionadas entre sí. Esta relación no se ha encontrado en otros tipos de anomalías cromosómicas, como por ejemplo las aneuploidías sexuales (Carothers, 1978; Carothers, 1980). Pero cuando el factor edad materna se elimina, el orden de nacimiento no es una variable que influya por sí misma en la etiología del Síndrome de Down (Penrose, 1933 y 1934), es decir, los probandi ocupan los últimos lugares porque la incidencia aumenta con la edad materna.

El análisis de la variable orden de nacimiento en nuestra serie, se realiza fundamentalmente relacionando entre sí las tres subpoblaciones (A1/A2 y

B). Aunque éstas se enfrentan a una población control, creemos no es la más adecuada, puesto que no representa el mismo período durante el cual se han recogido los pacientes Síndrome de Down, sino que se trata de un año en el que se han seleccionado al azar y su utilización se reduce a un papel orientativo.

El efecto de la edad materna sobre el orden de nacimiento es demostrativo en el subgrupo A1, es decir, la población que acudió a estudio citogenético por diagnóstico clínico de Síndrome de Down y su cariotipo resultó en una trisomía 21 primaria, las frecuencias relativas, tanto para los grupos de edad materna establecidos como para el orden que ocupa el probandus dentro de la fratria, difieren significativamente del subgrupo A2, del grupo B y de la población control (Ver Tabla LXIX de Resultados).

No ocurre lo mismo en el subgrupo A2, en el que se han excluido los mosaicos, su comportamiento es totalmente similar a la población general.

El grupo B está muy seleccionado, puesto que son parejas que acuden a consulta de Diagnóstico Prenatal por tener un hijo anterior afecto y hay un exceso de primeros nacidos.

Desde un punto de vista descriptivo, haremos un comentario del comportamiento gráfico que presentan estas muestras al relacionar orden de nacimiento y número de embarazos por pareja. Cada uno de ellos es diferente:

Subgrupo A1.- Exceso ligero de primeros nacidos comparado con el número de parejas con un solo embarazo, en adelante ambos trazados caminan juntos (Ver gráfico XVII).

Subgrupo A2.- Exceso de primeros nacidos mucho más alto que en el anterior, el trazado irregular es debido posiblemente al pequeño número de casos (Ver gráfico XVIII).

Grupo B.- El probandus claramente ocupa los primeros lugares de la

fratria y todas las parejas han tenido, al menos, dos embarazos (Ver gráfico XIX).

#### EDAD MATERNA AL NACIMIENTO.

Si tomamos del grupo A1 los casos cuya edad materna al nacimiento está por encima de los 39 años, edad a la que estas madres han finalizado su época reproductiva y lo comparamos con el mismo grupo de la población general, se observa:

#### EDAD MATERNA AL NACIMIENTO >39 AÑOS.

ORDEN	A1	%	P.G.	%
1	13	(3,1)	1.883	(7,5)
2	26	(6,2)	2.748	(11,0)
3	69	(16,7)	5.048	(20,1)
4	86	(20,8)	4.950	(19,7)
5	74	(18,0)	3.587	(14,3)
6	41	(10,0)	2.373	(9,4)
>6	103	(25,0)	4.485	(18,0)

De todo lo anteriormente expuesto podemos concluir:

1) El orden de nacimiento guarda relación con el tipo de citogenético que presentan los probandi. Las trisomías primarias guardan relación con la edad de la madre, pero es independiente del número de embarazos.

2) Hay también una mayor frecuencia de la que cabría esperar en madres, por debajo de los 29 años.

Estos resultados coinciden con los encontrados por otros autores (Smith y Berg, 1976; Carothers, 1980) y serían los responsables de la curva bimodal que presenta cualquier estudio de distribución de una población Síndrome de Down con relación a la edad materna al nacimiento (Penrose, 1966; Martínez Frías, 1985). Este efecto no se han encontrado en otras cromosomopatías como aneuploidías sexuales (Carothers, 1978, 1980).



---

## CONCLUSIONES

---

.....

A la vista de los resultados obtenidos, podemos concluir:

ASPECTOS CITOGENETICOS.

1) Las frecuencias relativas de las diferentes variantes citogenéticas encontradas fueron:

Trisomias Primarias .....	92%
Trisomias en Mosaico .....	3%
Translocaciones robertsonianas D/G .....	2,8%
Translocaciones robertsonianas G/G .....	1,5%
Translocaciones recíprocas .....	0,2%
Doble aneuploidia .....	0,2%
Tris. Prim. con cromosoma marcador .....	0,2%

2) En las trisomias por translocación robertsoniana D/G, el 59,4% ocurrieron "de novo" mientras que en el 40,4% uno de los padres era portador fenotípicamente normal. De este 40,4%, eran de origen materno en la mayoría de las ocasiones (88,2%). El cromosoma del grupo D que con más frecuencia participa en la reestructuración es el 14 (81,1%).

3) Las translocaciones robertsonianas G/G eran, en todas las ocasiones "de novo", menos en una, en la que el paciente había heredado la translocación de la madre. La reestructuración ha ocurrido siempre entre dos cromosomas 21 (95,4%), y sólo en el 4,5% entre los cromosomas 21 y 22, siendo éste precisamente el caso heredado.

4) La frecuencia de la trisomía 21 en mosaico es del 3%. En todos los casos se detectaron sólo dos tipos de líneas celulares: normales/trisómicas, siendo muy variable el porcentaje encontrado.

5) En relación a la evolución del mosaicismo, a lo largo de la vida del individuo, sólo ha sido posible estudiarlo sistemáticamente en una ocasión, comprobándose, en el último control practicado, cuando el paciente tenía 10

años, un cariotipo masculino normal en linfocitos de sangre periférica.

6) Los casos con doble aneuploidia representaron el 0,2% en nuestra muestra.

7) La asociación de trisomía 21 con microcromosoma marcador ha sido, como era de esperar, un acontecimiento raro (0,2%). De las cuatro ocasiones en las que a la trisomía 21 iba asociada la presencia del microcromosoma, dos eran heredados por vía materna.

8) El comportamiento de estos marcadores es muy heterogéneo en cuanto a su repercusión clínica, como a la posibilidad de interferir la normal segregación de los cromosomas durante la meiosis. Por ello es aconsejable realizar Consejo Genético y Diagnóstico Prenatal en las gestaciones de aquellas familias en las que se ha detectado la presencia de un microcromosoma.

9) La recurrencia de la misma o diferente cromosomopatía, entre los hermanos de los probandi, es diferente según el subgrupo analizado: En el subgrupo A1, la recurrencia global es del 1,2%, 1% para la trisomía 21 a todas las edades maternas. En el subgrupo B, la recurrencia de cromosomopatía es de 3,1% en aquellas parejas con hijo previo afecto de Síndrome de Down y, concretamente la recurrencia de la trisomía 21 era del 1,9%.

10) La recurrencia de la trisomía 21 es más elevada en el subgrupo B que en el subgrupo A1, lo que induce a pensar que no todos los fetos afectados llegan a recién nacidos vivos.

11) La heteroaneuploidia detectada en ambos subgrupos ha sido de 0,2% para el subgrupo A1 y del 1,2% para el subgrupo B.

12) La incidencia global de la trisomía 21 en diagnóstico prenatal, realizado en madres mayores o iguales a 35 años, sin otro riesgo conocido excepto la edad, es del 1,6% (10/600 embarazos).

13) La incidencia de la trisomía 21 es mayor (3,9%), cuando la técnica diagnóstica utilizada ha sido la biopsia corial (realizada entre la 9-12 semanas de gestación), que cuando se utiliza el estudio del líquido amniótico (1,05%) (realizado entre la 16-20 semanas).

14) La incidencia de la trisomía 21 muestra valores decrecientes, a medida que avanzamos en el desarrollo ontogenético, esto viene a apoyar la existencia de pérdidas de fetos con trisomía 21.

15) La obtención del cariotipo fetal, tanto por biopsia corial como mediante el estudio de amniocitos, son las técnicas más adecuadas para comprobar si un feto está o no afecto de anomalía cromosómica.

#### **EMBARAZO Y PARTO.**

16) En el 23,4% (225/961) de las gestaciones correspondientes al paciente afecto de Síndrome de Down, hubo sangrado vaginal en algún trimestre de la gestación.

16.1) Los embarazos que cursaron con amenaza de aborto presentaban una mayor frecuencia de partos distócicos y un menor peso al nacimiento (en el subgrupo A1).

17) En el 61,5% de los casos había algún tipo de complicación durante el parto. Las más frecuentes fueron la anoxia perinatal (43,1%), así como la

hipotonía (12,2%). En esta última influye que el parto haya sido distócico.

18) No se ha detectado una enfermedad materna perinatal concreta que pueda asociarse con el Síndrome de Down.

19) El índice de gemelaridad es el mismo que en la población general.

19.1) En el subgrupo B, casos capturados en diagnóstico prenatal, es el que presenta un mayor índice de gemelaridad, aunque no llega a ser significativo, debido posiblemente a la detección precoz o al método de recogida de la muestra.

19.2) En los embarazos gemelares no existen diferencias ni entre ambos sexos, ni en la concordancia.

20) La prematuridad es muy acusada en los tres subgrupos, no existiendo entre ellos diferencias. Sin embargo, sí difieren significativamente ( $p < 0,0000$ ) con la población general.

21) Los partos distócicos eran muy frecuentes (14,5; 17,6 y 5,8% respectivamente), sin contabilizar los partos por cesárea. La distocia es más alta que la encontrada en población general [ $p < 10$  elevado a (-6)].

22) El peso al nacimiento era menor que el de la población control utilizada.

22.1) Existe correlación entre el peso al nacimiento más bajo con la prematuridad, malformados, aquellos que sufrieron complicaciones perinatales y amenaza de aborto.

23) En el Síndrome de Down por trisomía primaria existe un exceso

significativo de varones (1,3). Sin embargo, en los casos de trisomía por translocación robertsoniana y en las trisomías primarias en mosaico, la razón sexual es aproximadamente igual a 1.

23.1) El exceso de varones encontrados en las trisomías primarias difiere significativamente de la población general.

23.2) En los casos con trisomía primaria no existen diferencias significativas en cuanto a la razón sexual se refiere, entre los diferentes grupos de edad, ni si tenemos en cuenta el año de nacimiento de los probandi.

#### DESARROLLO POSTNATAL.

24) Los rasgos fenotípicos propios del Síndrome eran más habituales en los genotipos con trisomía primaria (86,4%) y en los de trisomía por translocación (79,0%), que en las trisomías en mosaico (65,6%).

25) La frecuencia de mortalidad, en el periodo comprendido entre el nacimiento y los dos años es del 4,5%, en nuestra casuística.

26) Existe una correlación entre la mortalidad precoz y la existencia de malformaciones congénitas y, entre ellas, figura en primer lugar las cardiopatías.

27) No existen diferencias significativas entre mortalidad y sexo.

28) Las malformaciones congénitas encontradas en nuestra muestra, son similares a las encontradas en otras series de pacientes con Síndrome de Down.

29) Las malformaciones cardíacas se presentan en una frecuencia mayor

(66%) que en los recién nacidos malformados de la población general española (3%).

29.1) Las malformaciones cardíacas más frecuentes se corresponden con los defectos de tabicación cardíaca (C.A.V.C./C.I.V.).

30) Las malformaciones digestivas tienen una frecuencia similar a la encontrada en recién nacidos vivos malformados de la población general española.

31) Las anomalías génito-urinarias y otras se presentan en una frecuencia menor.

32) La opacidad corneal congénita es 5 veces superior a la encontrada en recién nacidos malformados de la población general española.

33) No se han encontrado asociaciones malformativas en pacientes que presentaban más de una malformación.

34) Las enfermedades monogénicas, constituyen asociaciones fortuitas al Síndrome de Down.

35) Dentro de las enfermedades adquiridas, las más frecuentes son las de índole infeccioso (3,9%). El segundo lugar lo ocupan los trastornos endocrino-metabólicos.

#### ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS,

36) La existencia de consanguinidad entre los padres de los probandi,

no parece ser un factor que favorezca la aparición del Síndrome de Down.

37) La distribución de las tres muestras, en cuanto al mes de concepción, es similar.

37.1) No existen diferencias significativas entre el momento de la concepción y el sexo de los probandi.

37.2) Tampoco existen diferencias entre el momento de la concepción y el año de nacimiento.

38) En cuanto al mes de nacimiento no se han observado diferencias entre los subgrupos de la presente serie.

38.1) Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre el mes de nacimiento de la población general y el mes de nacimiento de los probandi del subgrupo A1, aunque de forma puntual, hay una mayor frecuencia de nacimientos en invierno y verano que en la población control.

39) No hay diferencias estacionales entre los subgrupos, ni para el momento de la concepción, ni para el mes de nacimiento, aunque los picos estacionales no son coincidentes.

40) Existen diferencias significativas entre la fecha de la concepción y la fecha de nacimiento en nuestros pacientes, debido a la elevada prematuridad que presentan estos niños.

41) No existen diferencias entre sexo y mes de nacimiento.

42) La edad media materna al nacimiento de Síndrome de Down, está significativamente elevada en el subgrupo A1 (trisomías primarias), respecto a



la población general y al subgrupo A2 corregido (trisomias por translocación), pero sin embargo, no difiere de la edad media materna de la muestra de pacientes Síndrome de Down del E.C.E.M.C.

43) La edad media materna en las trisomias por translocación (subgrupo A2 corregido), no difiere de la población general.

44) En el subgrupo B (que corresponde a madres que acuden a diagnóstico prenatal, por tener un hijo afecto de Síndrome de Down), la edad materna no está elevada, ya que no difiere de la población general.

45) La distribución por edades maternas al nacimiento en el subgrupo A1 (trisomias primarias) fue: el 27,4% tenían una edad menor o igual a 29 años; el 19,7% estaban comprendidas entre los 30 y 34 años y el resto 52,9% eran mayores o iguales a 35 años. Por tanto, el 47,1%, casi la mitad de los niños con trisomía primaria, nacen de madres que no pueden considerarse añosas.

46) Al igual que ocurría con la edad materna, las edades paternas medias al nacimiento de los probandi están más elevadas en el subgrupo A1 (trisomias primarias) que en la población general.

47) Las edades parentales en nuestra población difieren significativamente, pero están correlacionadas entre sí.

48) No se ha podido comprobar si la edad paterna elevada constituye un factor etiológico por sí mismo en la aparición del Síndrome de Down.

49) No se han encontrado diferencias entre el sexo de los pacientes y

las edades parentales al nacimiento.

50) No hay diferencias entre los diferentes subgrupos para la edad a la que la madre tuvo la menarquia.

51) Tampoco se observan diferencias entre los subgrupos, en cuanto a la ingesta de anticonceptivos hormonales, durante un periodo anterior a un año a la gestación del niño afecto.

52) No existe relación entre la ingesta de anticonceptivos hormonales y sexo, grado de maduración, malformación, amenaza de aborto (para el subgrupo A1).

53) La incidencia global de abortos espontáneos, clínicamente reconocibles, en familias con hijo vivo Síndrome de Down por trisomía primaria, no es más alta que la encontrada en población general o en otras muestras de la literatura.

54) Al comparar con una serie de Síndrome de Down, la tasa global de abortos espontáneos es similar. Sin embargo, teniendo en cuenta la distribución por edad materna, difieren significativamente. Las discrepancias entre las series, al tener en cuenta la edad materna, son debidas a la diferente selección de la muestra.

55) La incidencia de abortos espontáneos encontrada, no se contradice con los resultados citogenéticos obtenidos en restos abortivos, ya que en nuestra serie el porcentaje de abortos recogidos se corresponde con embarazos clínicamente recogidos, no se han detectado los abortos precoces.

56) La frecuencia de mortinatos fue de 1,8%; 1,6% y 1,4% no existiendo diferencias entre subgrupos.

57) Aparte de las anomalías cromosómicas detectadas entre los hermanos de los probandi, el total de malformados fue de 1,3%, cifra más baja que la encontrada en población general española (2%).

58) La incidencia de enfermedades genéticas en las fratrias de los probandi es de un 0,3%, también más baja que la encontrada en población general.

59) No se han encontrado enfermedades adquiridas reseñables, con una frecuencia importante entre los hermanos de los probandi.

60) Hay diferencias significativas entre los subgrupos, en cuanto al orden de nacimiento, debido a las diferentes características de los mismos.

61) El orden de nacimiento no es una variable que por sí misma influya en la etiología del Síndrome de Down.

62) El orden de nacimiento guarda relación con la variante citogenética. Las trisomías primarias guardan relación con la edad de la madre al nacimiento, pero es independiente del número de embarazo.

63) La media del intervalo intergenésico es mayor en el Subgrupo A1, que en la muestra control.

63.1) Las diferencias entre ambas poblaciones se sitúan para periodos iguales o mayores a 7 años.

## **BIBLIOGRAFIA**

- ABRAMSON FD (1971) Spontaneous fetal death in man: A methodological and analytical evaluation. Doctoral dissertation University of Michigan, Ann Arbor.
- ADEYOKUNNU AA (1982) The incidence of Down's Syndrome in Nigeria. *J Med Genet* 19: 277-279.
- ALBERMAN ED, CREASY M, ELLIOT M, SPICER C (1976) Maternal factors associated with fetal chromosomal anomalies in spontaneous abortions. *Br J Obstet Gynaec* 83: 621-627.
- ALBERMAN ED, ELLIOT M, CREASY M, DHADIAL R (1975) Previous reproductive history in mothers presenting with spontaneous abortions. *Br J Obstet Gynaecol* 82: 366-373.
- ALBERMAN ED (1978) Fertility drugs and contraceptive agents. In *Towards the Prevention of Fetal Malformation*. Ed JB Scrimgeour pp 89-100. Edinburgh University Press.
- ALBERMAN ED, CREASY MR (1977) Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths. *J Med Gen* 14: 313-315.
- ALBERMAN ED, POLANI PE, FRASER ROBERTS IA, SPICER C and cols (1972) Parental Exposure to X-Irradiation and Down's Syndrome. *Ann Hum Genet* 36: 195-208.
- ALBERMAN ED (1981) The abortus as a predictor of future Trisomy 21 pregnancies. In *trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives*. Eds Cruz de la FF Gerald PS pp 69-76. University Park Press Baltimore.
- ALFI OS, CHANG R, AZEN SP (1980) Evidence for genetic control of non disjunction in man. *Am J Hum Genet* 32: 477-483.
- ALLAN LD, CRAWFORD DC, CHITA SK, ANDERSON RH, TYMAN MJ (1986) Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol* 58: 334-337.
- ALONSO ORTIZ T, ALONSO ORTIZ J, CARRASCO DE LA PEÑA JL, ARIZCUM PINEDA J (1979) Análisis obstétrico y perinatológico en el Síndrome de Down. *Boi Cat Pediat Madrid* IV: 133-154.
- ANDREWS T, DUNLOP W, ROBERTS D F (1984) Cytogenetic Studies in Spontaneous Abortuses. *Hum Genet* 66: 77-84.
- ANGELL RR, SANDISON A, BAIN AD (1984) Chromosome variation in perinatal mortality: A survey of 500 cases. *J Med Genet* 21: 39-44.
- ANNEREN G, WAHLSTRÖM J, TOMMERUP N (1984) Marker chromosomes in parents to children with Down's Syndrome. *Clin Genet* 25: 140-147.
- AYME S, LIPPMAN-HAND A (1982) Maternal-age effect in aneuploidy: Does altered embryonic selection play a role?. *Am J Hum Genet* 34: 558-565.
- AYUSO C (1985) Tesis doctoral. Síndrome de Turner y variantes: Aspectos clínicos y citogenéticos. Fac Med Univ Auton. Madrid.

- BAIRD PA, SADOVNIK AD (1988) Maternal age-specific rates for Down Syndrome: Changes over time. *Amer J Med Genet* 29: 917-927.
- BAKER BS, CARPENTER ATC, ESPOSITO MS, ESPOSITO RE, SANDLER L (1976) The genetic control of meiosis. *Ann Rev Genet* 10: 53-134.
- BARTLEY JA, EPSTEIN CJ (1980) Gene dosage effect for glycylamide ribonucleotide synthetase in human fibroblast trisomic for chromosome 21. *Biochem Biophys Res Commun* 93: 1286-1289.
- BAULD R, SUTHERLAND GR, DOUGLAS BAIN A (1974) Chromosome studies in investigation of stillbirths and neonatal deaths. *Arch Dis Child* 49: 782-788.
- BAXTER RG, LARKINS RG, MARTIN FIR, HAYMA P and cols (1975) Down Syndrome and adults. *Lancet* 2: 794.
- BENACERRAF BR, GELMAN R, FREDRIC D, FRIGOLETTO Jr (1987) Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's Syndrome. *N Eng J Med* 317(21): 1371-1375.
- BENITEZ J, VALCARCEL E, RAMOS C, AYUSO C, SANCHEZ CASCOS A (1987) Frequency of constitutional chromosome alterations in patients with hematologic neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet* 24: 345-354.
- BERG JM (1967) Discussion in Mongolism. In CIBA Foundation Study Group n 25 pp 32 (Eds) Wolstenholme GEW Porter R. J and A Churchill London.
- BERG JM, CROME L, FRANCE NE (1960) Congenital cardiac malformations in mongolism. *Br Heart J* 22: 331-346.
- BERNHEIM A, CHASTANG CL, HEAULME de M, GROUCHY de J (1979) Exces de garçons dans la trisomie 21. *Ann Genet* 22(2): 112-114.
- BERNSTEIN R, HAKIM C, HARDWICK B, NURSE GT (1978) Significance of detection of extra metacentric microchromosome in amniotic cell culture. *J Med Genet* 15: 136-142.
- BIERMAN JM, SIEGEL E, FRENCH FE, SIMONIAN K (1965) Analysis of the outcome of all pregnancies in a community. *Am J Obstet Gynec* 91: 37-45.
- BIOMEDICAL COMPUTER PROGRAMS (BMDP) Universidad de California, Los Angeles. Versión 1983.
- BOER P de, HOEVEN FA van der (1980) The use of translocation-derived "Marker bivalents" for studying the origin of meiotic instability in female mice. *Cytogenet Cell Genet* 26: 49-58.
- BOND DJ, CHANDLEY AC (1983) Aneuploidy (Ed. Roberts JA, Carter CO, Motulsky AG. Oxford University Press.
- BOUE J, BOUE A (1973c) Chromosomal analysis of two consecutive abortuses in each of 43 women. *Humangenetik* 19: 275-280.
- BOUE J, DELUCHAT C, NICOLAS M, BOUE A (1981) Prenatal losses of trisomy 21. In Trisomy 21. Eds Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf V. pp 183-193. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.

- BOUE JG, BOUE A (1973b) Increased frequency of chromosomal anomalies in abortions after induced ovulation. *Lancet* i 679-680.
- BOUE JG, LAZAR P (1975) Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 12: 11-26.
- BRACKEN MB, VITA K (1983) Frequency of non-hormonal contraception around conception and association with congenital malformations in offspring. *Am J Epidemiol* 117(3): 281-291.
- BRATTSTRÖM L, ENGLUND E, BRUN A (1987) Does Down Syndrome support homocysteine theory of arteriosclerosis?. *The Lancet* vol I (8529) 391-392.
- BRICARELLI FD, PIERLUIGI M, PERRONI L, GRASSO M, and cols (1988) High efficiency in the attribution of parental origin of non-disjunction in trisomy 21 by both cytogenetic and molecular polymorphisms. *Hum Genet* 79: 124-127.
- BRIDGES CB (1913) Non-disjunction of the sex-chromosome of drosophila. *J Exp Zool* 15: 587-606.
- BRIDGES CB (1916) Nondisjunction as a proof of the chromosome theory of heredity. *Genetics* 52: 107-163.
- BRITTON CL, COHEN IH, CONSIGLIO DA, DOUTE RC and cols (1987) Regional localization of genes and DNA segments on Human chromosomes. Number 2. In New Haven Human gene mapping library chromosome plots. Howard Hughes Medical Institute.
- BROOK JD, GOSDEN RG, CHANDLEY AC (1984) Maternal ageing and aneuploid evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum Genet* 66: 41-45.
- BUCKTON KE, O'RIORDAN ML, RATCLIFFE S, SLIGHT J, MITCHELL M, McBEATH S (1980) A G-Band study of chromosomes in liveborn infants. *Ann Hum Genet Lond* 43: 227-239.
- BUCKTON KE, SPOWART G, NEWTON MS, EVANS HJ (1985) Forty four probands with an additional "Marker" chromosome. *Hum Genet* 69: 353-370.
- BURGIO GR, FRACCARO M, TIEPOLO L, WOLF V (1981) Trisomy 21. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- BURGIO GR, LANZAVECCHIA A, MACCARIO R, VITIELLO A and cols (1978) Immuno deficiency in Down's Syndrome: T-lymphocyte subset imbalance in trisomic children. *Clin Exp Immunol* 33: 298-301.
- BURGIO GR, UGAZIO AG (1978a) Immunity in Down's Syndrome. *Eur J Pediatr* 127:293-294.
- BURNS JK (1973) Birth-weight distribution patterns in relation to estimated duration of pregnancy in normal infants. Spina bifida and Down's Syndrome. *J. Physiol* 230: 50.
- CALABRO A, LUNGAROTTI MS, DALLAPICCOLA B (1980) A comment on the paper: recurrence of Down Syndrome associated with microchromosome. *Hum Genet* 53: 287-288.

- CANN HM, SAKAGUCHI S, STONE J, GOLD E, LUZZATTI L (1975) Familial X-autosome translocation (X,21). *Am J Hum Genet* 27,23 (abstracts).
- CAROTHERS AD, FRACKIEWICZ A, MEY DE R, COLLVER and cols (1980) A collaborative study of the aetiology of Turner Syndrome. *Ann Hum Genet* 43: 355-368.
- CARR DH (1971) Chromosomes and abortion. In *Advances in Human Genetics* (ed. H Harris and K Hirschhorn). Vol 2 pp 201-257 Plenum press New York.
- CARR DH, GEDEON M (1977) Populations cytogenetics of human abortuses. In *Population Cytogenetics. Studies in humans*. Ed Hook EB Porter IH pp 1-9 Academic Press New York.
- CARTER CO, EVANS KA (1961) Risk of parents who have had one child with Down's Syndrome (Mongolism) having another child similarly affected. *The Lancet* 2: 785-788.
- CHANDLEY AC (1979) The chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull* 35: 181-186.
- CHANDLEY AC (1982) The Origin of Aneuploidy. *Human Genetic Pt B Medical aspects*. Alan R Liss Inc 150 Fifth Avenue NY 10011 pp 337-347.
- CHANDLEY AC (1983) Age-related aneuploidy and its aetiology-testing some of the hypothesis. *Chromosomes today* 8: 128-136.
- CHRISTIANSON RG (1976) Down Syndrome and maternal age. *Lancet* 2: 1198.
- CLARKE CM, EDWARDS JH, SMALLPIECE V (1961) 21-Trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters. *The Lancet* 1028-1030.
- CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LAS ENFERMEDADES (OMS) (1975).
- COHEN MM, DAHAN S, SHAHENS M (1975) Cytogenetic evaluation of 500 Jerusalem newborn infants Israel. *J Med Sci* 11: 969-977.
- COHEN BH, LILIENTHAL AM, KRAMER S, HYMAN LC (1977) Parental factors in Down's Syndrome-results of the second Baltimore case control study. In *Population Cytogenetics: Studies in Humans* pp 301-351. Eds Hook EB, Porter IH. Academic Press New York.
- COLLMAN RD, STOLLER A (1962) A survey of mongoloid births in Victoria Australia 1942-1957. *Am J Pub Health* 52: 813-829.
- COLLMAN RD, STOLLER A (1963b) A life-table for mongols in Victoria, Australia. *J Med Defic Res* 7: 53-59.
- COPEL JA, PILU G, KLEINMAN CS (1986) Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 154: 1121-1132.
- COUTERIER J, DUTRILLAUX B, GARBER P, RAOUL O et als (1979) Evidence for a correlation between late replication and autosomal gene inactivation in a familial translocation t(X:21). *Hum Genet* 319-326.



- COUTO PERDOMO O (1986) Tesina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.
- COX DM, BRADLEY CM, ROBINSON A (1981) A non-robertsonian t(21;21) translocation in a patient with Down's Syndrome associated with familial supernumerary bisatellited small marker chromosome. *Am J. Genet* 33, 102A.
- COX DR, SMITH SA, EPSTEIN LB, EPSTEIN CJ (1984) Mouse trisomy 16 as an animal model of human trisomy 21 (Down Syndrome): production of viable trisomy 16. Diploid mouse chimeras. *Develop Biol* 101 (2) 416-424.
- COMIE VA (1970) A study of the early development of mongols. Oxford. Pergamon Press.
- CREASY MR, CROLLA JA (1974) Prenatal mortality of trisomy 21 (Down's syndrome). *Lancet* 1: 473-474.
- CREASY MR, CROLLA JA, ALBERMAN ED (1976) A Cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques. *Hum Genet* 31: 177-196.
- CROOKSHANK FG (1924) The mongol in our midst: A study of man and his three faces. London: Kegan Paul, Trench and Trubner Ltd.
- CRUZ DE LA FF, GERALD PS (1981) Trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives. University Park Press. Baltimore.
- CUCKLE HS, WALD NJ, THOMPSON SG (1987) Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's Syndrome using her age and serum alpha-feto-protein level. *Brit J Obst Gynaec* 94: 387-402.
- CULLUM L, LIEBMAN J (1969) The association of congenital heart disease with Down's Syndrome (Mongolism). *Am J Cardiol* 24: 354-357.
- DAVIES KE, HARPER K, BONTHRON D, KRUMLAUF R, POLKEY A, PEMBREY ME, WILLIAMSON R (1984) Use of a chromosome 21 cloned DNA probe for the analysis of non-disjunction in Down Syndrome. *Hum Genet* 66: 54-56.
- DEATON JG (1973) The mortality rate and causes of death among institutionalised mongols in Texas. *J Ment Defic Res* 17: 117-122.
- DEVILEE P, CREMER T, SLAGBOOM P, BAKKER E and cols (1986) Two subsets of human alphoid repetitive DNA show distinct preferential localization in the pericentric regions of chromosomes 13, 18 and 21. *Cytogenetic cell Genet* 41: 193-201.
- DEVINE EA, NOLIN SL, GEORGE E, HOUCK Jr and cols (1984) Isolation and regional localization by in situ hybridization of a unique gene segment to chromosome 21. *Biochem Biophys Res commun* 121 (1) 380-385.
- DOTAN A, AVIVI L (1986) Increased spindle resistance to antimicrotubule agents in women of high risk for meiotic nondisjunction. *Hum Genet* 73: 199-204.
- EGLI F, STALDER G (1973) Malformations of kidney and urinary tract in common chromosomal aberrations. I Clinical Studies. *Hum Genet* 18: 1-14.

- EPSTEIN CJ (1981) Animals models for autosomal Trisomy. In Trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives pp 263-274. Eds Cruz de la F, Gerald PS. University Park Press. Baltimore.
- EPSTEIN CJ, COX DR, EPSTEIN LB, MAGNUSON TR (1983a) Animals models for human chromosome disorders. In "Research Perspectives in Cytogenetics". Eds Sparkes RS, Cruz de la F.
- EPSTEIN CJ, EPSTEIN LB (1981) Gene dosage effects in Trisomy 21 pp 253-262. In Trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives. University Park Press Baltimore.
- EPSTEIN CJ, EPSTEIN LB, COX DR, WEIL J (1981) Functional implications of gene dosage effects in Trisomy 21. In Trisomy 21 pp 155-172. Eds Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- EPSTEIN CJ, EPSTEIN LB, WEIL J, COX DR (1982) Trisomy 21: Mechanism and Models. *Ann NY Acad Sci* 396: 107-118.
- ERHARDT CL (1963) Pregnancy losses in New York city 1960. *Am J Publ Hlth* 53: 1337-1352.
- ERICKSON JD (1978) Down Syndrome, paternal age, maternal age and birth order. *Ann Hum Genet* 41: 289-298.
- FABIA J, DROLETTE (1970a) Life tables up to age 10 for Mongols with and without congenital heart defect. *J Ment Defic Res* 14: 235-242.
- FABRICANT JD, SCHNEIDER EL (1978) Studies on the genetic and immunologic components of the maternal age effect. *Devl Biol* 66: 337-343.
- FAED MJW, ROBERTSON J, FIELD MAS, MELLON JP (1979) A chromosome survey of a Hospital for the Mentally Subnormal. *Clin Genet* 16: 191-204.
- FARHOD DD, WALIZADEH GR, KAMALI HS (1986) Congenital malformations and genetic diseases in Iranian Infants. *Hum Genet* 74: 382-385.
- FEASTER WW, KWOK LW, EPSTEIN CJ (1977) Dosage effects for Superoxide Dismutase-1 in nucleated cells aneuploid for chromosome 21. *Am J Hum Genet* 29: 563-570.
- FERGUSON-SMITH MA (1983) Prenatal chromosome analysis and its impact on the birth incidence of chromosome disorders. *Brit Med Bull* 39(4): 355-364.
- FERGUSON-SMITH MA, YATES JRW (1984) Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: Report of a Collaborative European Study on 52,965 amniocentesis. *Pren Diag* 4: 5-44.
- FERGUSON-SMITH MA (1979) Maternal age specific incidence of chromosome aberrations at amniocentesis. In: Murcken JD, Stengel-Rutkowski S, Schwinger E (Eds) Prenatal diagnosis: Proceedings of the 3rd European Conference on Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders, Stuttgart: Enke 1-14.
- FIALKOW PJ (1970) Thyroid autoimmunity and Down's Syndrome. *Ann NY Acad Sci* 171: 500-511.

- FIALKOW PJ, BLUMBERG BS, LONDON WT, SUTNICK AJ, THULINE HC (1971) Thyroid antibodies and Australia antigen in Down's Syndrome. *J Med Defic Res* 15: 177-180.
- FITZGERALD PH, ARCHER SA, MORRIS CHR (1986) Evidence for the repeated primary non-disjunction of chromosome 21 as a result of premature centromere division (PCD). *Hum Genet* 72: 58-62.
- FORD CE (1981) Nondisjunction. In *Trisomy 21* pp 103-144. Edt Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf V. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York.
- FORD CE, JONES KW, MILLER OJ, MITTWOCH V et al (1959) The chromosomes in a patient showing both Mongolism and the Klinefelter Syndrome. *Lancet* 1: 709-710.
- FORD JH, RUSSELL JA (1985) Differences in the error mechanism affecting sex and autosomal chromosomes in women. *Amer J Hum Genet* 37(5): 973-983.
- FORSSMAN H, AKESSON HO (1965) Mortality in patients with Down's Syndrome. *J Ment Defic Res* 9: 146-149.
- FORSSMAN H, AKESSON HO (1967) Note on mortality in patients with Down's Syndrome. *J Ment Defic Res* 11: 106-107.
- FORSSMAN H, AKESSON HO (1967a) Consanguineous marriages and Mongolism. In *Ciba Foundation Study Group n. 25* pp 23-29 (eds) Wolstenholme and Porter R. J and A Churchill London.
- FORSSMAN H, AKESSON HO (1970) Mortality of the mentally deficient. A Study of 12,903 Institutionalized Subjects. *J Ment Defic Res* 14: 276-294.
- FRASER M, MITCHELL A (1876) Kalmucy idiocy. *J. Ment Sci* 22: 169-179.
- FRYNS JP, KLECZKOWSKA A, KUBIEN E, VAN DER BERGHE H (1984) Cytogenetic findings in moderate and severe mental retardation. A Study of an institutionalized population of 1991 patients. *A Paed Scand Sup* 313: 1-23.
- FUNDACION F. ORBEGOZO (1985) Curvas y tablas de crecimiento. Eds HERNANDEZ M, CASTELLET J, NARVAIZA JL, RINCON JH, RUIZ I, SANCHEZ E, SOBRADILLO B, ZURIMENDI A. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo.
- GALJAARD H (1980) Genetic metabolic diseases, early diagnosis and prenatal analysis. Elsevier/North-Holland Biomedical Press Amsterdam. New York Oxford.
- GARDNER RJM et al (1973) A Survey of 972 cytogenetically examined cases of Down's Syndrome. *M Z Med J* 78: 403-409.
- GERAEDTS J, PEARSON P (1973) Specific staining of the human n. 1 chromosome in spermatozoa. *Humangenetik* 20: 171-173.
- GERMAN J (1968) Mongolism, delayed fertilization and human sexual behaviour. *Nature Lond* 217: 516-518.
- GIRAUD F, MATTEI JF (1975) Epidemiological aspects of Trisomy 21. *J Hum Genet* 23: 1-30.

- GLENNER GG, WONG CW (1984) Initial report of the purification and characterization of a novel cerebro vascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120: 885-890.
- GRAHAM GJ, HALL TJ, CUMMINGS MR (1984) Isolation of repetitive DNA sequences from human chromosome 21. *Am J Hum Genet* 36: 25-35.
- GRANDE R, ARGUELLES F (1973) Variabilidad del peso y edad gestacional en los recién nacidos con Trisomía 21. *Trab Antrop XVI* 1,51.
- GRAVIER L, SIEBER WK (1966) Hirschsprung's disease and Mongolism. *Surgery* 60: 458-461.
- GROPP A, WINKING H, PUTZ B (1980) Critical points in development of trisomic mouse embryos. *Clin Genet* 17: 10.
- GROSSE KP, GROSSE G, SCHWANITZ G, ROTT HD (1971) Mosaik-mongolismus. *Z. Kinderheilk* 110: 332-346.
- GROUCHY J de (1970) 21 Gp- Maternel en double exemplaire chez un Trisomique 21. *Ann Genet (Paris)* 13: 52-55.
- GROUCHY J de, TURLEAU C (1977) *Clinical atlas of human chromosomes*. John Wiley and Sons New York.
- GUSTAVSON KH (1964) *Down's Syndrome: A Clinical and Cytogenetical investigation*. Uppsala: Almqvist and Wiksell.
- HABEDANK M, RODEWALD A (1982) Moderate Down's Syndrome in three siblings having partial trisomy 21q 22.2qter and therefore no SOD-1 excess. *Hum Genet* 60: 74-77.
- HAMERTON JL (1971) *Human Cytogenetics Vol 2* pp 196-275. Academic Press New York.
- HAMERTON JL, BRIGGS SM, GIANELLI F, CARTER CO (1961) Chromosome studies in detection of parents with high risk of second child with Down's Syndrome. *Lancet* 2: 788-791.
- HAMERTON JL, CANNING N, RAY M, SMITH S (1975) A Cytogenetic Survey of 14,069 New Born Infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet* 8: 223-243.
- HAMERTON JL, GIANELLI F, PULANI PE (1965) Cytogenetics of Down's Syndrome (Mongolism) I. Data on a consecutive series of patients referred for genetic counselling and diagnosis. *Cytogenetics* 4: 171-185.
- HAMERTON JL (1981) Frequency of mosaicism, translocation, and other variants of Trisomy 21. In *Trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives*. Eds Cruz de la FF, Gerald PS. University Park Press. Baltimore.
- HARDS RG, BENKOVIC SJ, VAN KEUREN LM, GRAW SL and Cois (1986) Assignment of a third purine biosynthetic gene (Glycinamide Ribonucleotide Transformylase) to human chromosome 21. *Am J Hum Genet* 39: 179-185.

- HARLAP S (1973) Down's Syndrome in West Jerusalem. *Am J Epidemiol* 97: 225-232.
- HARLAP S (1974) A time-series analysis of the incidence of Down's Syndrome in West Jerusalem. *Am J Epidemiol* 99: 210-217.
- HARLAP S, SHIONO PH, PELLEGRIN F, GOLBUS M and Cols (1979) Chromosome abnormalities in oral contraceptive breakthrough pregnancies. *Lancet* i 1342-1343.
- HARLAP S, SHIONO PH, RAMCHARAN S (1980) Spontaneous foetal losses in women using different contraceptives around the time of conception. *Int J Epidemiol* 9: 49-56.
- HARRIS DJ, BEGLEITER ML, CHAMBERLIN J, HANKINS L, MAGENIS RE (1982) Parental Trisomy 21 mosaicism. *Am J Hum Genet* 34: 125-133.
- HASSOLD TJ, CHIU D, YAMANE JA (1984) Parental origin of autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 48(2): 129-144.
- HASSOLD TJ, JACOBS P, KLINE T, STEIN Z, WARBURTON D (1980a) Effect of maternal age on autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 44: 29-36.
- HASSOLD TJ, MATSUYAMA A (1979) Origin of trisomies in human spontaneous abortions. *Hum Genet* 46: 285-294.
- HASSOLD TJ, QUILLEN SD, YAMANE JA (1983) Sex ratio in spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 47: 39-47.
- HASSOLD TJ (1980) Cytogenetic Study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 32: 723-730.
- HASSOLD TJ, CHEN N, FUNKHOUSER J, JOOSS T and Cols (1980b) A Cytogenetic Study of 1,000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet Lond* 44: 151-178.
- HASSOLD TJ, WARBURTON D, KLINE J, STEIN Z (1984) The relationship of maternal age and trisomy among trisomic spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 36: 1349-1356.
- HEINONEN OP, SLONE D, SHAPIRO P (1982) Birth defects and drugs in pregnancy. Ed Wright J. PSG Inc. London.
- HECHT F (1977) The non-randomness of human chromosome abnormalities. In EB Hook and IH Porter (Eds), *Population Cytogenetics: Studies in Humans* pp 237-250. Academic Press New York.
- HECHT F, NIEVAARD JE, DUNCANSON M et al (1969) Double aneuploidy: The frequency of XXY in males with Down's Syndrome. *Am J Hum Genet* 21: 352-359.
- HENDERSON AS (1986) The epidemiology of Alzheimer's Disease. *Brit Med Bull* 32(1): 3-10.
- HENDERSON SA, EDWARDS RG (1968) Chiasma frequency and maternal age in mammals. *Nature* 218: 22-28.
- HESTON LL (1977) Alzheimer's Disease, Trisomy 21, and Myeloproliferative Disorders: associations suggesting a genetic diathesis. *Science* 196: 322-323.

HESTON LL, MASTRI AR, ANDERSON VE, WHITE J (1981) Dementia of the Alzheimer type. Clinical Genetics, natural history and associated conditions. Arch Gen Psychiatry 38: 1085-1090.

HEYMAN A, WILKINSON WE, HURWITZ BJ and CoIs (1983) Alzheimer's Disease: genetic Aspects and associated clinical disorders. Ann Neurol 14: 507-525.

HIGURASHI M, MATSUI I, NAKAGOME Y, NAGANUMA M (1969) Down's Syndrome chromosome analysis in 321 cases in Japan. J Med Genet 6: 401-404.

HOOK EB, CROSS PK, REGAL RR (1984) The frequency of 47,+21, 47,+18, and 47,+13 at the uppermost extremes of maternal ages: results on 56,094 fetuses studied prenatally and comparisons with data on livebirths. Hum Genet 68: 211-220.

HOOK EB (1977) Exclusion of chromosomal mosaicism: Tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. Am J Hum Genet 29: 94-97.

HOOK EB (1978b) Rates of Down's Syndrome in live births and at midtrimester amniocentesis. Lancet 1: 1053-1054.

HOOK EB (1978c) Models and assumptions in calculating the probabilities of detecting chromosomal mosaicism. Hum Genet 40: 235-239.

HOOK EB (1978d) Spontaneous deaths of fetuses with chromosomal abnormalities diagnosed prenatally. New Engl J Med 299: 1036-1038.

HOOK EB (1981) Down Syndrome: its frequency in human populations and some factors pertinent to variation in rates. In Trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives pp 3-68. Eds Cruz de la F, Gerald PS University, Park Press Baltimore.

HOOK EB (1981) Unbalanced Robertsonian Translocations associated with Down Syndrome or Patau Syndrome: Chromosome subtype, proportion inherited, mutation rates and sex ratio. Hum Genet 29: 235-239.

HOOK EB (1983) Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age. Am J Hum Genet 35: 110-116.

HOOK EB (1983) Down Syndrome rates and relaxed selection at older maternal ages. Am J Hum Genet 35: 1307-1313.

HOOK EB and FABIA JJ (1978) Frequency of Down Syndrome in livebirths by single-year maternal age interval: Results of a Massachusetts Study. Teratology 17 n. 3: 223-228.

HOOK EB and LINDSJO A (1978) Down Syndrome in live births by single year maternal age interval in a Swedish Study: Comparison with results from New York State Study. Am J Hum Genet 30: 19-27.

HOOK EB, CROSS PK (1983) Spontaneous abortion and subsequent Down Syndrome livebirth. Hum Genet 64: 267-270.

HOOK EB, SCHREINEMACHERS DM, WILLEY AM, CROSS PK (1983) Rates of mutant structural chromosome rearrangements in human fetuses: Data from Prenatal cytogenetic studies and associations with maternal age and parental mutagen exposure. *Am J Hum Genet* 35: 96-109.

HOOK EB (1983a) Contribution of chromosome abnormalities to Human Morbidity and Mortality and some comments upon surveillance of chromosome mutation rates. *Mut Res* 114: 389-423.

HOOK EB, SCHREINEMACHERS DM, WILLEY AM, CROSS PK (1984) Inherited structural cytogenetic abnormalities detected incidentally in fetuses diagnosed prenatally: Frequency, parental-age associations, sex-ratio trends, and comparisons with rates of mutants. *Am J Hum Genet* 36: 422-443.

HOOK EB, WOODBURY DF, ALBRIGHT SG (1979) Rates of Trisomy 18 in livebirths stillbirths, and at amniocentesis. In *Proceedings of the National Foundation-March of Dimes Birth Defects Conference San Francisco 1978. Birth defects orig Art Ser XV (5C) 71-80* Eds Epstein CJ, Curry CJR, Packman S, Sherman S, Hall BD.

HOOK EB, CROSS PK (1982) Interpretation of recent data pertinent to genetic counseling for Down Syndrome: Maternal-age-specific rates, temporal trends, adjustments for paternal age, recurrence risks, risks after other cytogenetic abnormalities, recurrence risk after remarriage. In *Diagnosis and Counseling* (Eds) Willey AM, Carter TP, Kelly S, Porter IH. Academic Press New York.

HOOK EB, HAMERTON JL (1977) The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies-differences between studies-results by sex and by severity of phenotypic involvement. In *Populations Cytogenetics: Studies in Humans* pp 63-79. Eds Hook EB, Porter IH. Academic Press New York.

HOOK EB, PORTER IH (1977) Comments on racial differences in frequency of chromosome abnormalities. Putative clustering of Down's Syndrome and radiation studies. In *Population Cytogenetics: Studies in Humans* (Eds) Hook EB, Porter IH. Academic Press New York.

HOOK EB and CHAMBERS GC (1977) Estimated prevalence rates of Down Syndrome livebirths by one year maternal age intervals for mothers aged 20-49 in New York state study. Implications of "Risk" figures for genetic counseling and cost-benefit analysis of prenatal diagnosis programs. In: *Numerical Taxonomy of Birth Defects and Polygenic Disorders*. D. Bergsma RB, Lowry BK, Trimble and M Feingold. Eds Birth defects original article series Vol 13 n. 3A Alan R Liss Inc New York pp 123-141.

HOOK EB (1988) Variability in predicted rates of Down Syndrome associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels in older women. *Am J Hum Genet* 43: 160-164.

HSIA DY-Y, NADLER HL, SHIH L (1968) Biochemical changes in chromosomal abnormalities. *Ann NY Acad Sci* 171: 526-536.

HSU LYF, GERTNER M, LEITER E, HIRSCHRON (1971) Paternal Trisomy 21 mosaicism and Down's Syndrome. *Am J Hum Genet* 23: 592-601.

HUETHER CA, GUMMERE GR, HOOK EB et al (1981) Down Syndrome: percentage reporting on birth certificates and single year maternal age risk rates for Ohio 1970-1979; comparison with upstate New York data. *Amer J Pub Health* 71:1367-1372.

HUG E (1951) Das geschlechts verhältnis beim mongolismus. *Ann Paediat (Basel)* 177: 31.

JACKSON-COOK CK, FLANNERY DB, COREY LA, NANCE WE, BROWN JA (1985) Nucleolar organizer region variants as a risk factor for Down Syndrome. *Am J Hum Genet* 37: 1049-1061.

JACOBS PA, MATSUURA JS, MAYER M, NEWLANDS IM (1978) A Cytogenetic Survey of an Institution for Mentally Retarded: I. Chromosome abnormalities. *Clin Genet* 13: 37-60.

JACOBS PA, MELVILLE M, RATCLIFFE S (1974) A Cytogenetic Survey of 11,680 new born infants. *Ann Hum Genet Lond* 37: 359-376.

JACOBS PA (1979) Recurrence risk for chromosomal abnormalities. In Epstein CJ, Curry CJR, Packman S, Sherman S, Hall BD (Eds) *Proceedings of the National Foundation-March of Dimes Birth Defects Conference, San Francisco, 1978. Birth defects orig Art Ser XV(5C) : 71-80. Alan R Liss New York.*

JAMERICH DT, FLINK EM, KEOGH MD (1976) Down's Syndrome and oral contraceptive usage. *Br J Obst Gyneacol* 83: 617-620.

JENKINS EC, DUNCAN CJ, WRIGHT CE, GIORDANO FM, WILBUR L and CoIs (1983) Atypical Down Syndrome and partial Trisomy 21. *Clin Genet* 24: 97-102.

JERVIS GA (1970) Premature senility in Down's Syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 171: 559-561.

JOHNSON RC, ABELSON RB (1969) Intellectual, behavioral, and physical characteristics associated with trisomy, translocation, and mosaic types of Down's Syndrome. *Amer J Ment Defic* 73: 852-855.

JONGBLOET PH (1983) Menses and moon phases, ovulation and seasons, vitality and month of birth. *Dev Med Child Neurol* 25: 527-539.

JONGBLOET PH, MULDER A, HAMERS AJ (1982) Seasonality of pre-ovulatory non-disjunction and the etiology of Down Syndrome. A European Collaborative Study. *Hum Genet* 62: 134-138.

JONGBLOET PH, VRIEZE OJ (1985) Down Syndrome Increased frequency of maternal meiosis I Non disjunction during the transitional stages of the ovulatory seasons. *Hum Genet* 71: 241-248.

JUBERG RC (1983) Origin of chromosomal abnormalities. Evidence for delayed fertilization in meiotic nondisjunction. *Hum Genet* 64: 122-127.

JUBERG RC, JONES B (1970) The Christchurch chromosome (Gp-) Mongolism, erythroleukemia and an inherited Gp- chromosome (Christchurch). *New Engl J Med* 282: 292.



- JUBERG RC, MOWREY PN (1983) Origin nondisjunction: All studies compiled, parental age analysis, and international comparisons. *Amer J Med Genet* 16: 111-116.
- KAJII J, OHAMA K, NIIKAWA N, FERRIER A, AVIRACHAN S (1973) Banding analysis abnormal karyotypes in spontaneous abortion. *Hum Genet* 25: 539-547.
- KAJII T, FERRIER A, NIIKAWA N, TAKAHARA H and Co's (1980) Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 55: 87-98.
- KAJII T, OHAMA K, MIKAMO K (1978) Anatomic and chromosomal anomalies in 944 induced abortuses. *Hum Genet* 43:247-258.
- KALLIO H (1973) Cytogenetic and clinical study of 100 cases of primary amenorrhea. *Acta Obstet Gynec Scand* 1973, 24 (suppl 7).
- KAMIGUCHI Y, FUNAKI K, MIKAMO K (1979) Chromosomal anomalies caused by preovulatory overripeness of the primary oocyte. *Proc Jap Acad* 55: 398-402.
- KAUFMAN MH (1985) An hypothesis regarding the origin of aneuploidy in man: Indirect evidence from an experimental model. *J Med Genet* 22: 171-178.
- KAY DWK (1986) The Genetics of Alzheimer's Disease. *Brit Med Bull* 42(1) 19-23.
- KOHN G, TAYSI K, ATKINS TE, MELLMAN WJ (1970) Mosaic Mongolism. I. Clinical correlations. *J Pediat* 76, 874-879.
- KOULISCHER L and GILLEROT Y (1980) Down's Syndrome in Wallonia (South Belgium) 1971-1978: cytogenetics and incidence. *Hum Genet* 54: 243-250.
- KULESHOV NP (1976) Chromosome anomalies of infants dying during the perinatal period and premature newborn. *Hum Genet* 31: 151-160.
- KURNIT DM, NEVE RL, MORTON CC, BRUNS GAP and Co's (1984) Recent evolution of DNA sequence homology in the pericentromeric regions of human acrocentric chromosome. *Cytogenetic Cell Genet* 38: 99-105.
- KURNIT DM, ROY S, STEWART GD, SCHWEDOCK J and Co's (1986) The family of DNA sequences is interspersed about the pericentromeric regions of human acrocentric chromosomes. *Cytogenetic Cell Genet* 43: 109-116.
- KUROKI Y, YAMOTO Y, MATSUI I, KURITA T (1977) Down Syndrome and maternal age in Japan, 1950-1973. *Clin Genet* 12: 43-46.
- LANDER E, FORSSMAN H, AKESSON HO (1964) Season of birth and mental deficiency. *Acta Genet* 14: 265-277.
- LANGDON DOWN J (1866) Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hospital Reports*.
- LANGENRECK U, BLUM E, WILKERT-WALTER C, HANSMANN I (1984) Developmental pathogenesis of chromosome disorders; Report on two newly recognized sings of Down Syndrome. *Am J Med Genet* 18: 223-230.
- LAURITSEN JG (1976) Aetiology of spontaneous abortuses. *Acta Obstet Gynecol Scand [suppl]* 52.

- LAURITSEN JG, JONASSON J, THERKELSEN AJ, LASS F and Co's (1972) Studies on spontaneous abortions. Fluorescence analysis of abnormal karyotypes. *Hereditas* 71: 160-163.
- LEJEUNE J, GAUTIER M, TURPIN R (1959) Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *CR Acad Sci [D] Paris* 248: 1721-1722.
- LEJEUNE J, PRIEUR M (1979) Contraceptifs oraux et Trisomie 21. Etude retrospective de sept cent trente cas. *Ann Genet* 22(2) 61-66.
- LEJEUNE J, TURPIN R, GAUTIER M (1959) Le mongolisme premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann Genet* 41-49.
- LESCHOT NJ, SLATER RM, JOENJE H, BECKER-BLOEMKOLK MJ, NEF DE JJ (1981) SOD-A and chromosome 21. Conflicting findings in a familial translocation (9p24;21q214). *Hum Genet* 57: 220-223.
- LEVI S (1976) Ultrasonic assessment of the high rate of human multiple pregnancy in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 4: 3-5.
- LEWIS EB, GENCARELLA W (1952) Claret and non-disjunction in *drosophila melanogaster*. *Genetic* 37: 600.
- LICZNEFSKI G, LINDSTEN J (1972) Trisomy 21 in man due to maternal nondisjunction during the first meiotic division. *Hereditas* 70: 153-154.
- LIESTOL K (1980) Menarcheal age and spontaneous abortion: A causal connection?. *Am J Epidemiol* 111(6) 753-758.
- LIN CC, GEDEON MM, GRIFFITH P, SMINK WK and co's (1976) Chromosome analysis on 930 consecutive newborn children using quinacrine fluorescent banding technique. *Hum Genet* 31: 315-328.
- LINDSTEN J, MARSK L, BERGLUND K, ISELIUS L and co's (1981) Incidence of Down's Syndrome in Sweden during the years 1968-1977. In *Trisomy 21* pp 195-210. Eds Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf V, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- LIPPMAN A, Ayme S (1984) Fetal death rates in mothers of children with Trisomy 21 (Down Syndrome). *Ann Hum Genet* 48: 303-312.
- LUBS HA and RUDLE FH (1970) Chromosomal abnormalities in the human population: Estimation of rates based on New Haven Newborn Study. *Science* 169: 495-497.
- LUTHARDT FW, PALMER CG, YU PL (1973) Chiasma and univalent frequencies in ageing female mice. *Cytogenet Cell Genet* 12: 68-79.
- LYON MF, HAWKER SG (1973) Reproductive lifespan in irradiated and unirradiated chromosomally XO mice. *Genet Res* 21: 185-194.
- MACCARIO R, UGAZIO AG, NESPOLINI L, CRISTINA A and Co's (1984) Lymphocyte subpopulations in Down's Syndrome: High percentage of circulating HNK-1+. Leu 2a+ cells. *Clin exp Immunol* 57: 220-226.
- MACHIN GA, CROLLA JA (1974) Chromosome constitution of 500 infants dying during the perinatal period. *Humangenetik* 23: 183-198.

- MAGENIS RE, CHAMBERLIN J (1981) Parental origin of non-disjunction. In Trisomy 21 (Down Syndrome). pp 77-94. Eds Cruz FF, Gerald PS University Park Press Baltimore.
- MANTEL N, STARK CR (1967) Paternal age in Down Syndrome. *Am J Ment Defic* 71: 1025-1027.
- MARMOL JG, SCRIGGINS AL, VOLLMAN RF (1969) Mothers of Mongoloid Infants in the Collaborative Project. *Am J Obstet Gynecol* 104: 533-543.
- MARTIN RH, BALKAN W, BURNS K, RADEMAKER AW, LIND CC, RUDD ML (1983) The chromosome constitution of 1000 human spermatozoa. *Hum Genet* 63: 505-509.
- MARTIN RH, RADEMAKER AW, HILDEBRAND K, LONG-SIMPSON L, PETERSON D, YAMAMOTO J (1987) Variation in the frequency and type of sperm chromosomal abnormalities among normal men. *Hum Genet* 77: 108-114.
- MARTIN RH, DILL FJ, MILLER JR (1976) Nondisjunction in ageing female mice *Cytogenet Cell Genet* 17: 150-160.
- MARTINEZ FRIAS ML, RODRIGUEZ TEIJO A, SALGADO MORALES C, MARCILLACH ARANDA ML and cols (1978) El estudio de las malformaciones congénitas detectables durante los tres primeros días de vida. *Epidemiología y prevención*. E.C.E.M.C. Edita: Depto de Estudios y Publicaciones del SEREM.
- MARTINEZ FRIAS ML (1979) Manual operacional. Boletín del E.C.E.M.C. Suple. 1.
- MARTINEZ FRIAS ML (1986) Malformados en una muestra de población general española. E.C.E.M.C. (Comunicación personal).
- MARTINEZ FRIAS ML, SALVADOR PERAL J (1985) Epidemiología del Síndrome de Down en España: I. Edad materna. Aplicación de los resultados en programas sanitarios de prevención primaria. *Rev San Hig Pub* 59: 325-336.
- MASTERS CL, SIMMS G, WEINMAN NA, BEYREUTHER K and cols (1985) Amyloid plaque core protein in Alzheimer's Disease and Down's Syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 4245-4249.
- MATSUNAGA E, IONOMURA A, OISHI H, KIKUCHI Y (1978) Reexamination of paternal effect in Down Syndrome. *Hum Genet* 40: 259-268.
- MATSUNAGA E (1967) Parental age, livebirth order and pregnancy-free interval in Down's Syndrome in Japan. In Ciba Foundation Study Group n. 25 pp 6-22 (Eds Wolstenholme GEN, Porter R, J and A Churchill London).
- MATSUNAGA E (1982) Perspectives in mutation epidemiology I. Incidence and prevalence of genetic disease (excluding chromosomal aberrations) in human populations. *Mut Res* 99: 95-128.
- MATSUNAGA E, TONOMURA A (1972) Parental age and birthweight in translocation Down's Syndrome. *Ann Genet* 36: 209-219.
- MATTEI JF, Ayme S, MATTEI MG, GIRAUD F (1980) Maternal age and origin of non-disjunction in Trisomy 21. *J Med Genet* 17: 368-372.

MAZO J, PEREZ-CASTILLO A, ABRISQUETA JA (1982) Trisomy 21: Origin of non-disjunction. *Hum Genet* 62: 316-320.

McDONALD A (1972) Yearly and seasonal incidence of mongolism in Quebec. *Teratology* 6: 1-4.

MELYN MA, WHITE DT (1973) Mental and developmental milestones of noninstitutionalized Down's Syndrome children. *Pediatrics* 52: 542-545.

MIKAMO K, HAMAGUCHI H (1975) Chromosomal Disorder caused by pre-ovulatory overripeness of oocytes. In *Ageing Gametes*. Ed RJ Blandan pp 72-97 Karger, Basel.

MIKKELSEN M (1966) Familial Down's Syndrome: A Cytogenetical and Genealogical study of twenty-two families. *Ann Hum Genet* 30: 125-146.

MIKKELSEN M (1970) A Danish Survey of patients with Down's Syndrome born to young mothers. *Ann NY Acad Sci* 171: 370-378.

MIKKELSEN M (1971) Down's Syndrome. Current stage of cytogenetic research. *Humangenetik* 12: 1-28.

MIKKELSEN M (1981) Epidemiology of Trisomy 21: population, peri-and antenatal data. In *Trisomy 21* pp 211-226. Eds Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf V. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.

MIKKELSEN M, FISCHER G, STENE J, STENE E, PETERSEN E (1976) Incidence study of Down's Syndrome in Copenhagen, 1960-1971: With chromosome investigation. *Ann Hum Genet* 40: 177-182.

MIKKELSEN M, NIELSEN G (1976) Cost-benefit analysis of prevention of Down's Syndrome. In: Boue A (Ed) *Prenatal Diagnosis Vol 61*. Inserm Paris.

MIKKELSEN M, POULSEN H, GRINSTED J, LANGE A (1980) Non-disjunction in Trisomy 21: Study of chromosomal heteromorphisms in 110 families. *Ann Hum Genet* 44: 17-28.

MIKKELSEN M, STENE J (1979) Previous child with Down Syndrome and other chromosome aberrations. In Murken JD, Stengel-Rutkowski S, Schwinger E (Eds): "Prenatal Diagnosis. Proceedings of the 3rd European Conference on Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders" Stuttgart: Ferdinand Enke, pp 22-33.

MILLER JF, WILLIAMSON E, GLUE J, GORDON YB, GRUDZINSKAS JG, SYKES A (1980) Fetal loss after implantation. *Lancet* ii 554-556.

MILLER M, COSGRIFF JM (1983) Hematological abnormalities in newborn infants with Down Syndrome. *Am J Med Genet* 16: 173-177.

MILLER ME, MEHMANNU WJ, KOHN G, DIETZ WH (1970) Qualitative and quantitative deficiencies of immunoglobulin G (IgG) in newborns with Down's Syndrome. *Ann NY Acad Sci* 171: 512-525.

MILLER OJ (1981) Role of the nucleolus organizer in the etiology of Down Syndrome. In *Trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives*. Eds Cruz de la DD, Gerald PS. University Paris Press Baltimore.

- MILUMSKY A, ATKINS L (1977) The frequency of chromosomal abnormalities diagnosed prenatally. In *Populations Cytogenetics: Studies in Humans* pp 11-25. Eds Hook EB, Porter IH Academic Press New York.
- MIRRE C, HARTUNG M, STAHL A (1980) Association of ribosomal genes in the fibrillar center of the nucleolus: A factor influencing translocation and nondisjunction in the human meiotic oocyte. *Proc Natl Acad Sci USA* 77(10) 6017-6021.
- MORE R, AMIR N, MEYER S, KOPOLOVIC J, YAROM R (1982) Platelet abnormalities in Down's Syndrome. *Clin Genet* 22: 128-136.
- MOORHEAD PS, NOWELL PC, MELLMAN WJ, BATTIPS DM, HUNGERFORD DA (1960) Chromosome preparations of leukocytes from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20: 163.
- MOVIMIENTO NATURAL DE LA POBLACION GENERAL ESPAÑOLA. Años 1950-1979. Instituto Nacional de Estadística.
- MORTON NE, JACOBS PA, HASSOLD T, WU D (1988) Maternal age in trisomy. *Ann Hum Genet* 52: 227-235.
- MURKEN AH (1972) Eine Spätmitte alterliche darstellung des mongolismus-syndroms auf dem Aachener passionaltar. *Medizinhist J* 7: 103-113.
- NABER JM, HUETHER CA, GOODWIN BA (1987) Temporal changes in Ohio amniocentesis utilization during the first twelve years (1972-1983), and frequency of chromosome abnormalities observed. *Pren Diag* 7: 51-65.
- NADLER HL, MONTELEONE PL, INOUE T, HSIA DY-Y (1967) Lymphocyte and granulocyte enzyme activity in patients with Down's Syndrome. *Blood* 30: 669-673.
- NICOLAS H, RAVISE N, BOUE J, BOUE A (1977) Etude comparative sur le developpement des conceptus trisomiques 21 et de la croissance in vitro de leurs cellules. *Arch Fr Pediatr* 34: CI-CVIII.
- NIEBUHR E (1974) Down's Syndrome. The possibility of a pathogenetic segment on chromosome 21. *Humangenetik* 21: 99-101.
- NIELSEN J (1975) Chromosome mosaicism in a population sample. *Humangenetik* 29: 155-159.
- NIELSEN J and SILLESEN I (1975) Incidence of chromosome aberrations among 11,148 Newborn children. *Humangenetik* 30: 1-12.
- NIELSEN J, FRIEDRICH U, HREIDARSSON A, ZEUTHEN E (1974) Frequency of 9qh+ and risk chromosome aberrations in the progeny of individual with 9qh+. *Hum Genet* 21: 211-216.
- NIELSEN J, JACOBSEN P, MIKKELSEN M, NIEBURH E, SORENSEN K (1981) Sex ratio in Down Syndrome. *Ann Genet* 24(4) 212-215.
- NIELSEN J, WOHLERT M, FAABORG-ANDERSEN J, HANSEN KB and Cols (1982) Incidence of chromosome abnormalities in newborn children, comparison between incidences in 1969-1974 and 1980-1982 in the same area. *Hum Genet* 98-101.

MIKAWA N, KAJII T (1984) The origin of mosaic Down Syndrome: four cases with chromosome markers. *Am J Hum Genet* 36(1) 123-130.

OSTER J (1953) Mongolism. A clinicogenealogical investigation comprising 526 Mongols living on Seeland and neighbouring islands in Denmark. Danish Science Press, Copenhagen.

OSTER J (1956) The causes of mongolism. *Dan Med Bull* 3: 158-164.

OSTER J, MIKKELSEN M, NIELSEN A (1975) Mortality and life-table in Down's Syndrome. *Acta Paediatr Scand* 64: 322-326.

PAPP Z, OSZTOVICS M, SCHULER D, MEHES K, CZEIZEL E and CoIs (1977) Down's Syndrome: chromosome analysis of 362 cases in Hungary. *Hum Hered* 27: 305-309.

PARIS CONFERENCE (1971) Standardization in Human Cytogenetics (Ed D Bergsma). Birth defects: Original Article Series VIII n. 7. The National Foundation.

PARIS CONFERENCE (1971) Supplement (1975) Standardization in Human Cytogenetics. (Ed D Bergsma) Birth defects: Original Articles, XI n. 9 The National Foundation.

PARK SC, MATHEWS RA, ZUBER-BUHLER JR, ROWE RD et Al (1977) Down's Syndrome with congenital hearts malformation. *Am J Dis Child* 131: 29-33.

PASSARGE E (1967) The genetics of Hirschsprung's Disease evidence of heterogeneous etiology and a study of sixty three families. *N Engl J Med* 276: 138-143.

PENROSE LS (1931) The creases on the minimal digit in mongolism. *Lancet* 2: 585.

PENROSE LS (1932b) On the interaction of heredity and environment in the study of human genetics, with special reference to Mongolian Imbecility. *J Genet* 25: 407.

PENROSE LS (1933a) The relative effects of paternal and maternal age in Mongolism. *J Genet* 27: 219-224.

PENROSE LS (1934a) The relative aetiological importance of birth order and maternal age in Mongolism. *Proc R Soc B* 115: 431-443.

PENROSE LS (1939) Maternal age, order of birth and developmental abnormalities. *J Ment Sci* 85: 1141.

PENROSE LS (1949b) Familial studies on palmar patterns in relation to Mongolism. *Hereditas Suppl* Vol p 412.

PENROSE LS (1949c) The incidence of mongolism in the general population. *J Ment Sci* 95: 685.

PENROSE LS (1954b) Observations on the aetiology of mongolism. *Lancet* 2: 505.

PENROSE LS (1961) Mongolism. *Br Med Bull* 17: 184-189.

PENROSE LS (1965) Mongolism as a problem in human biology. In the early concept, normal and abnormal. Papers and discussions presented at a symposium held at Queens College, Dundee, 1964 pp 94-97. University of St Andrews.

PENROSE LS (1967) Discussion. In Ciba Foundation Study Group n. 25 p 31 (Eds) Wolstenholme GEW, Porter R, J and A Churchill. London.

PENROSE LS, SMITH GF (1966) Down's anomaly. J and A Churchill. London.

PENROSE LS (1965c) The causes of Down's Syndrome. Advances in Teratology. London: Logos Press.

PEREZ-CASTILLO A, MAZO DEL J, ABRISQUETA JA (1983) Three interesting cases of Down Syndrome. Ann Genet 26(2) 123-128.

PERNOT C (1980) Cardiopathies congenitales et Syndromes polymalformatives. Rev Prat 30: 1235-1258.

PHILIPPE E (1973) Consequences des anomalies chromosomiques sur le development. In Boue A, Thibault C (Eds). Les Accidents Chromosomiques de la Reproduction. Inserm Paris pp 119.

PHILIPPE E (1974) Histopathologie placentaire. Masson Paris.

POLANI PE, BRIGGS JH, FORD CE, CLARKE CM, BERG JM (1960) A mongol girl with 46 chromosomes. Lancet 1: 721-724.

POLANI PE (1961) Paternal and maternal nondisjunction in the light of colour vision studies. In Human Chromosomal Abnormalities Ed Davinson WM, Robertson Smith D. Staples Press pp 80-83.

PRIETO F, BADIA L, RIBES C, MEDINA VH (1981) Trisomie 21 par translocation 21/21 chez deux fils d'une mere avec un microchromosome sur-numeraire. Ann Genet 24: 117-119.

RAMOS C, RIVERA L, BENITEZ J, TEJEDOR, SANCHEZ-CASCOS A (1979) Recurrence of Down Syndrome Associated with microchromosome. Hum Genet 49: 7-10.

RAMOS C, DIAZ RECASENS J, SANCHEZ CASCOS A, PALOMINO P and cols (1980b) Diagnóstico Prenatal: Estudio en 35 amniocentesis. Ann Esp Pediat 13: 17-22.

RAMOS C, DIAZ RECASENS J, BENITEZ J, SANTOYALA J, SANCHEZ CASCOS A (1984) Diagnóstico precoz mediante biopsia corial. Comunicación preliminar. Rev Clin Esp 74: 21-23.

RAMOS C (1988) Tesis Doctoral. Repercusión de las Translocaciones Humanas. Fac Cienc Biol Univ Complut. Madrid.

RAMOS C (1988) Resultados citogenéticos en diagnóstico prenatal. Bol Fund Jiménez Díaz. Diciembre (en prensa).

RAMOS C, IBAÑEZ MA, AYUSO C, DIAZ RECASENS J, SANCHEZ CASCOS A (1988) Diagnóstico citogenético prenatal. Problemas y cautelas. Rev Clin Esp 182: 155-159.

RASMUSSEN K, NIELSEN J, DAHL G (1982) The prevalence of chromosome abnormalities among mentally retarded persons in a geographically delimited area of Denmark. Clin Genet 22: 244-255.

RECORD RG, SMITH A (1955) Incidence and sex distribution of Mongoloid defectives. Brit J. Prev Soc Med 9: 10-15.

- REEVES RH, GALLAHAN D, O'HARA BF, CALLAHAN R, GEARHART JD (1987) Genetic mapping of *Par-1*, *Igl-1*, *Smst*, *Mtv-6*, *SOD-1* and *Ets-2* and localization of the Down Syndrome region on mouse chromosome 16. *Cytogenet Cell Genet* 44(2-3): 76-82.
- REHDER H (1981) Pathology of Trisomy 21 with particular reference to persistent Common Atrioventricular Canal of the heart. In *Trisomy 21* pp 57-74. Eds Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf V, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- RETHORE MO (1981) Structural variation of chromosome 21 and symptoms of Down's Syndrome. In *Trisomy 21*. Ed Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf V, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- RICHARDS BW (1969) Mosaic mongolism. *J Med Def Res* 13: 66-83.
- RICHARDS BW, SMITH A (1971) The incidence of Mongol twins. *J Ment Def Research* 15 (2) 121-129.
- ROBAKIS NK, WISNIEWSKI HM, JENKINS EC, DEVINE-GAGE EA and CoIs (1987) Chromosome 21q21 sublocalisation of gene encoding beta-amyloid peptide in cerebral vessels and neuritic (senile) plaques of people with Alzheimer Disease and Down Syndrome. *The Lancet* 8529(1): 384-385.
- ROBERTSON WRS (1916) Chromosome studies I. *J Morph* 27: 178.
- ROBSON EB (1981) Gene mapping and chromosome 21: History and methodology. In *Trisomy 21*. Eds Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf V, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg New York.
- ROSS LJ (1981) Trisomy after pregestacional contact with communicable disease. *Am J Epidem* 113 (5) 529-532.
- ROTH DB (1963) The frequency of spontaneous abortion. *Int J Fert* 8: 431-434.
- ROWE RD, UCHIDA JA (1961) Cardiac malformation in Mongolism a prospective study in 184 Mongoloid children. *Am J Med* 31: 726-735.
- RUSSEL J, AIRD M (1976) Fetal cervical hyperextension in breech presentation. *Brit J Radiol* 49: 580.
- SACHS ES, VAN HEMEL JO, DEN HOLLANDER JC, JAHODA MGJ (1987) Marker chromosomes in a series of 10.000 prenatal diagnoses. *Cytogenetic and follow-up studies*. *Pren Diag* 7: 81-89.
- SALVADOR J, MARTINEZ FRIAS ML (1982) Edad materna y Síndrome de Down en España. *Rev Esp Pediatr* 38 (4) 205-214.
- SANCHEZ CASCOS A (1985) *Genética cardiovascular* pp 10-21 Jarpay Editores.
- SANCHEZ CASCOS A (1987) Malformaciones congénitas asociadas a las cardiopatías congénitas. *Rev Clin Esp* 180: 253-255.
- SANDLER DP, WILCOX AJ, HORNEY LF (1984) Age at menarche and subsequent reproductive events. *Am J Epidem* 119(5) 765-774.



SANDLER L (1981) The meiotic nondisjunction of homologous chromosomes in drosophila females. In Trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives pp 189-200. Eds Cruz de la FF, Gerald PS. University Park Press Baltimore.

SCHAPIRO MB, HAXBY JV, GRADY CHL, DUARA R and CoIs (1987) Decline in cerebral glucose utilisation and cognitive function with aging in Down's Syndrome. J Neurol Neuros Psychiat 50: 766-774.

SCHMICKEL R, WILSON G (1981) The organizational structure of human genes on chromosome 21. In Trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives. Eds Cruz de la FF, Gerald PS. University Park Press Baltimore.

SCHMIDT R, DAR H, NITOWSKY M (1981) Dermatoglyphic and cytogenetic studies in parents of children with Trisomy 21. Clin Genet 20: 203-210.

SCHREINEMACHERS DM, CROSS PK, HOOK EB (1982) Rates of trisomies 21, 18, 13 and other chromosome abnormalities in about 20,000 prenatal studies compared with estimated rates in live births. Hum Genet 61: 318-324.

SCHWARTZ D (1985) Métodos estadísticos para médicos y biólogos. Ed Herder. Barcelona.

SCOGGIN CJ, BLESKAN J, DAVIDSON JN, PATTERSON D (1980) Gene expression of Glycinamide Ribonucleotide Synthetase in Down Syndrome. Clin Res 28: 31A.

SEABRIGHT M (1974) A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet ii: 971-972.

SEGUIN E (1846) Le traitement moral, l'hygiène et l'éducation des idiots. Baillière, Paris.

SEGUIN E (1866) Idiocy: Its treatment by the physiological method. Wood New York.

SERGOVICH F, VALENTINE MB, CHEN ATL, KINCH RAH, SMOUT MS (1969) Chromosome aberrations in 2,159 consecutive newborn babies. The New Eng J Med 280: 851-855.

SEVER JL, GILKESON MR, CHEN TC, LEY AC, EDMUNDS D (1970) Epidemiology of mongolism in the collaborative project. Ann NY Acad Sci 171: 328-340.

SHAPIRO BL (1983) Down Syndrome. A disruption of homeostasis. Am J Med Genet 14: 241-269.

SHERMAN BM, WEST JH, KORENMAN SG (1976) The menopausal transition: Analysis of LH, FSH, Estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. J Clin Endocr Metab 42: 629-636.

SHERMAN L, DAFNI N, LIEMAN-HURWITZ J, GRONER Y (1983) Nucleotide sequence and expression of human chromosome 21-encoded superoxide dismutase mRNA. Proc Natl Acad Sci USA 80: 5465-5469.

SHIPE D, REISHAN LE, CHUNG CY, DARNELL A, KELLY S (1968) The relationship between cytogenetic constitution, physical stigmata, and intelligence in Down's Syndrome. Amer J Ment Defic 72: 789-797.

- SICHTIU S, SINET PM, LEJEUNE J, FREZAL J (1974) Surdosage de la forme dimerique de l'indophenoloxydase dans la Trisomie 21, secondaire au surdosage génique. *Humangenetik* 23: 65-72.
- SINGER RB, LEVINSON L (Eds) (1976) Medical risk. Patterns of mortality and survival. DC Heath: 2-26-2-27.
- SIMONI G, BRAMBATI G, DANE SIND C, ROSELLA F and cols (1983) Efficient direct chromosome analysis and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum Genet* 63: 349-357.
- SKOVBY F, KRASSIKOFF M, FRANCKE V (1984) Assignment of the gene for cystathionine Beta-synthase to human chromosome 21 in somatic cell hybrids. *Hum Genet* 65: 291-294.
- SMITH A, MCKEOWN T (1955) Prenatal growth of mongoloid defectives. *Arch Dis Child* 30: 257.
- SMITH GF, BERG JM (1978) Síndrome de Down (Mongolismo). Editorial médica y técnica, S.A. Barcelona España (edición inglesa 1976).
- SOUDEK D, SROKA H (1977) C-Bands in seven cases of accessory small chromosomes. *Clin Genet* 12: 285-289.
- SPEED RM (1977) The effects of ageing on the meiotic chromosomes of male and female mice. *Chromosoma* 64: 241-254.
- SPEED RM, JOHNSTON AW, EVANS HJ (1976) Chromosome survey of total population of mentally subnormal in North East of Scotland. *J Med Genet* 13: 295-306.
- STANBURY JB, WYNGAARDEN JB, FREDRICKSON DS, GOLDSTEIN JL, BROWN MS (1983) The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill Inc USA.
- STEEL RG, TORRIE JH (1985) Bioestadística. Principios y procedimientos. Segunda Edición. Ed Mc Graw-Hill. Bogotá. Colombia.
- STENE J (1970) Detection of higher recurrence risk for age-dependent chromosome abnormalities with an application to trisomy (Down's Syndrome). *Hum Hered* 20: 112-122.
- STENE J, FISCHER G, STENE E, MIKKELSEN M, PETERSEN E (1977) Paternal age effect in Down Syndrome. *Ann Hum Genet Lond* 40: 299-306.
- STENE J, STENE E, STENGEL-RUTKOWSKI S, MURKEN JD (1981) Paternal age and Down Syndrome. Data from prenatal diagnosis. *Hum Genet* 59: 119-124.
- STEWART GD, HASSOLD TJ, BERG A, WATKINS P, TANZI R, KURNIT DM (1988) Trisomy 21 (Down Syndrome): Studying non disjunction and meiotic recombination by using cytogenetic and molecular polymorphisms that span chromosome 21. *Am J Hum Genet* 42: 227-236.
- STURTEVANT AH (1929) The "claret" mutant type of drosophila simulans. A study of chromosome elimination of cell lineage. *Z Wiss Zool* 135,325.

SUGAWARA S, MIKAMO K (1980) An experimental approach to the analysis of mechanisms of meiotic non disjunction and anaphase lagging in primary oocytes. *Cytogenet Cell Genet* 20, 251-264.

SUGAWARA S, MIKAMO K (1983) Absence of correlation between univalent formation and meiotic non disjunction in aged female chinese hamster. *Cytogenetic Cell Genet* 35: 34-40.

SUMMITT RL (1981) Chromosome 21 specific segments that cause the phenotype of Down Syndrome. In *Trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives*. Eds de la Cruz FF, Gerald PS. University Park Press Baltimore.

SUMMITT RL, MARTENS PR, WILROY RS (1974) X-Autosome translocation in normal mother and effectively 21-monosomic daughter. *J Pediatr* 84: 539-546.

SUTHERLAND GR, CARTER RF (1978) Chromosome studies at the paediatric necropsy. *Ann Hum Genet Lond* 42: 173-181.

SUTHERLAND GR, CLISBY SR, BLOOR G, CARTER RF (1979) Down's Syndrome in South Australia. *Med S Austr* 2: 58-61.

TARJAN G, EYMEN RK, MILLER CR (1969) Natural history of mental retardation in a State Hospital, revisited. *Am J Dis Child* 117: 609-620.

TAYLOR AI, MOORES EC (1967) A sex chromatin survey of newborn children in two London Hospitals. *J Med Genet* 4: 258-259.

TAYLOR AJ (1968) Cell selection in vivo in normal/G trisomic mosaics. *Nature* 219: 1028-1030.

TAYSI K, SPARKES RS, O'BRIEN TJ, DENGLER DR (1982) Down's Syndrome phenotype and autosomal gene inactivation in a child with presumed (X,21) de novo translocation. *J Med Genet* 19: 144-148.

THERKELSEN AJ, GRUNNET N, HJORT T, MYHRE JENSEN O and Cols (1973) Studies on spontaneous abortions. In *chromosomal errors in relation to reproductive failure* (Ed. A Boue and C Tribault) pp 81-94. Inserm paris.

TIMSON J, HARRIS R, GADD RL, FERGUSON-SMITH ME, FERGUSON-SMITH MA (1971) Down's Syndrome due to maternal mosaicism and the value of antenatal diagnosis. *Lancet* i, 549-550.

TJIO JH, LEVAN A (1956) The chromosome number of man. *Hereditas (Lund)* 42: 1-6.

TOLKSDORFF M, WIEDEMANN HR (1981) Clinical aspects of Down's Syndrome from infancy to adult life. In *Trisomy 21* pp 3-32. Eds Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf V Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

TOULOUKIAN RJ (1978) Intestinal atresia. *Clin Perinatol* 5: 3.

TURC-CAREL C, MUGNERET F, SIDANER I (1982) Anomalies chromosomiques constitutionnelles et leucemies aigues. *Path Biol* 30(9) 792-797.

UCHIDA IA (1981) Down Syndrome and maternal radiation. In *trisomy 21 (Down Syndrome) Research Perspectives*. Cruz de la FF, Gerald PS pp 201-204. Univ Park Press Baltimore.

- UCHIDA IA, FREEMAN CPV, GEDEON M, GOLDMAKER J (1983) Twinning rate in spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 35: 987-993.
- UCHIDA IA, FREEMAN VCP (1985) Trisomy 21 Down Syndrome. Parental mosaicism. *Hum Genet* 70: 246-248.
- UGAZIO AG (1981) Down's Syndrome: problems of immunodeficiency. In *Trisomy 21*. Eds Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf V, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- UGAZIO AG, JAYAKAR S, MARCIONI AF, DUSE M and Cols (1977) Immunodeficiency in Down's Syndrome: Relation ship between presence of human thyreoglobulin antibodies and HBsAG carrier status. *Eur J Pediatr* 126: 139-146.
- VAN KEUREN ML, GOLDMAN D, MERRIL C (1982) Protein variations associates with Down's Syndrome chromosome 21 and Alzheimer Disease. *Ann NY Acad Sci* 396: 55-67.
- VIDEBECH P, NIELSEN J (1984) Chromosomes abnormalities and season of birth. *Hum Genet* 65: 221-231.
- WAARDENBURG PJ (1932) *Das menschliche auge und seine erbanlagen*. Haag: Martinus Nijhoff.
- WAHRMAN J, FRIED K (1970) The Jerusalem prospective newborn Survey of Mongolism. *Ann NY Acad Sci* 171: 341-360.
- WALZER S, GERALD PS (1977) A chromosome Survey of 13,751 male newborns. In *Populations Cytogenetics: Studies in Humans* pp 45-61. Ed Hook EB, Porter IH. Academic Press New York.
- WARBURTON D, FRASER FC (1964) Spontaneous abortion risks in man: Data from reproductive histories collected in a Medical Genetics Unit. *Am J Hum Genet* 16: 1-27.
- WARBURTON D, STEIN Z, KLINE J, SUSSER M (1980b) Chromosome abnormalities in spontaneous abortion: Data from the New York city study. In *human embryonic and fetal death* (Ed IH Porter and EB Hook) pp 261-288. Academic Press New York.
- WATKINS PC, TANZI RE, CHENG SV, GUSELLA JF (1987) Molecular genetics of human chromosome 21. *J Med Genet* 24: 257-270.
- WARKANY J, PASSARGE E, SMITH LB (1966) Congenital malformations in autosomal trisomy Syndromes. *Am J Dis Child* 112: 502-517.
- WEIL J, EPSTEIN CJ (1979) The effect of Trisomy 21 on the patterns of polypeptide synthesis in human fibroblast. *Am J Hum Genet* 31: 478-488.
- WERNER W, HERRMANN FH, JOHN B (1982) Cytogenetic studies of a family with trisomy 21 mosaicism in two successive generations as the cause of Down's Syndrome. *Hum Genet* 60: 202-204.
- WILLIAMSON EM, MILLER JF (1980) A prospective study into early conceptual loss. *Clin Genet* 17: 93.

- WILSON MG, FUJIMOTO A, ALFI OS (1974) Double autosomal trisomy and mosaicism for chromosomes n. 8 and n. 21. *J Med Genet* 11: 96-101.
- WILSON MG, TOWNER JW, FORSMAN I (1980) Decreasing mosaicism in Down's Syndrome. *Clin Genet* 17: 335-340.
- WISNIEWSKI KE, DALTON AS, CRAPPER MCLACHLAN DR, WEN GY, WISNIEWSKI HM (1985) Alzheimer's Disease in Down's Syndrome: Clinicopathological studies *neurology* 35: 957-961.
- WISNIEWSKI LP, DOHERTY RA (1985) Supernumerary microchromosomes identified as inverted duplications of chromosome 15: A report of three cases. *Hum Genet* 69: 161-163.
- WONG CW, QUARANTA V, GLENNER GG (1985) Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer Disease are antigenically related. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 8729-8732.
- WUNDERLICH CHR (1972) El niño mongólico. Posibilidades diagnósticas y asistenciales. Editorial científico-médica Barcelona España.
- YOKOI J, LOVETT M, CHENG Z, EPSTEIN CJ (1986) Isolation of transcribed DNA sequences from chromosome 21 using mouse fetal cDNA. *Hum Genet* 74: 137-142.
- YOSHIMITSU K, HATANO S, KOBAYASHI Y, TAKEOKA Y, HAYASHIDANI and CoIs (1983) A case of 21q-Syndrome with half normal SOD-1 activity. *Hum Genet* 64: 200-202.
- ZABEL B, BAUMANN W, PIRNTKE W, GERHARD-RATSCHOW K (1978) X-Inactivation pattern in three cases of X-Autosome translocation. *Am J Med Genet* 1: 309-317.
- ZARFAS DE, WOLF LC (1979) Maternal age patterns and the incidence of Down's Syndrome. *Am J Ment Defic* 83: 353-359.
- ZELLWEGER H (1977) Down Syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW (Eds) *Congenital malformations of the brain and skull* North Holland Amsterdam (Handbook of Clinical Neurology, vol 31 pp 367-469.
- ZELLWEGER H, ABBO G (1963) Chromosomal mosaicism and Mongolism. *Lancet* 1, 827.
- ZUAZUA V, FERNANDEZ TORAL J, PLASENCIA A, BARREIRO J et al (1982) Síndrome de Down: Frecuencia y tipo de cardiopatías asociadas. *BoI Soc Cast Ast León de Ped* XXIII 91-103.